ابوالعباس

ایمونولوژی سلولی و مولکولی

تجدیدنظر هشتم

۲۰۱۵

تألیف
ابوالعباس
آندرو لیچمن
شیو پی لای

ترجمه
دکتر رضا فریدحسینی
استاد و مدیرگروه ایمونولوژی و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فرهاد سیف
دانشجوی دکترای ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

انتشارات ارجمند

سرشناسه	:	عباس، ابول ک. (Abbas, Abul K).
عنوان و نام پدیدآور	:	ایمونولوژی سلولی و مولکولی
مشخصات نشر	:	تهران : ابن‌سینا، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	:	۷۷۶ص.: مصور(رنگی) ،جدول(رنگی)،نمودار(رنگی).
شابک	:	۵۰۰۰۰۰ ریال 978-964-7150-89-7
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپای مختصر
یادداشت	:	فهرستنویسی کامل این اثر در نشانی: http://opac.nlai.ir قابل دسترسی است
یادداشت	:	عنوان اصلی:.Cellular and molecular immunology,8th ed,[2015]
یادداشت	:	واژه‌نامه.
شناسه افزوده	:	لیچمن، اندرو اچ. (Lichtman, Andrew H).
شناسه افزوده	:	پیلای، شیو (Pillai, Shiv)
شناسه افزوده	:	سیف، فرهاد،۱۳۶۵ -
شناسه افزوده	:	فریدحسینی، رضا، ۱۳۲۰ -، مترجم
شماره کتابشناسی ملی	:	۳۷۷۷۳۳۰

انتشارات ابن سینا

نام کتاب:	ایمونولوژی سلولی و مولکولی ۲۰۱۵
تألیف:	ابوالعباس، آندرو لیچمن، شیو پی لای
ترجمه:	دکتر رضا فریدحسینی، فرهاد سیف
ناشر:	انتشارات ابن سینا
صفحه‌آرا و طراح داخل متن:	فاطمه نویدی
طراح جلد:	سروناز اخوان‌صالح
مدیر تولید:	حسین افشار
چاپ:	غزال
صحافی:	افشین
نوبت چاپ:	اول، فروردین ۱۳۹۴
شمارگان:	۳۰۰۰ جلد
شابک:	۹۷۸-۹۶۴-۷۱۵۰-۸۹-۷
بها:	۵۰۰۰۰ تومان

مرکز پخش

تهران: خیابان انقلاب، خیابان منیری جاوید (اردیبهشت)، خیابان وحیدنظری غربی، پلاک ۱۵۰، واحد ۵
تلفن ۶۶۴۱۸۳۱۹، فکس: ۶۶۴۱۸۳۰۹ مدیر پخش افشار ۰۹۱۲۴۳۶۱۲۰۶

نمایندگی‌های فروش

مشهد: انتشارات مجد دانش	تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۴۱۰۱۶	بندرعباس: کتابفروشی سروش	تلفن: ۰۷۶۱-۲۲۴۵۲۹۴
شیراز: کتابفروشی جمالی	تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۱۸۳۸۸	تبریز: کتابفروشی شبرنگ	تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۴۱۹۰۸
کرمانشاه: جهان کتاب	تلفن: ۰۸۳۱-۷۲۸۴۸۳۷-۸	ارومیه: شاهد و ایثارگران	تلفن: ۰۴۴۱-۲۲۲۰۵۳۴
شاهرود: کتابسرای معین	تلفن: ۰۲۷۳-۲۲۲۱۴۱۰	اصفهان: مانی	تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۸۳۴۰۵
قزوین: کتابفروشی ابن‌سینا	تلفن: ۰۲۸-۳۳۳۴۹۲۰۸	اصفهان: کتابفروشی کیا	تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۸

مقدمه

ای خدای پاک و بی انباز و یار — دست گیر و جرم ما را در گذار
هم دعا از تو اجابت هم ز تـو — **ایمنی** از تو مهابت هـم ز تـو

سپاس و ستایش خداوند حکیم را که توفیق یار شد تا بتوانیم در مدت زمان کوتاه ترجمه جدید کتاب ارزشمند ایمونولوژی سلولی و مولکولی ۲۰۱۵ را به پیشگاه اهل علم تقدیم کنیم.

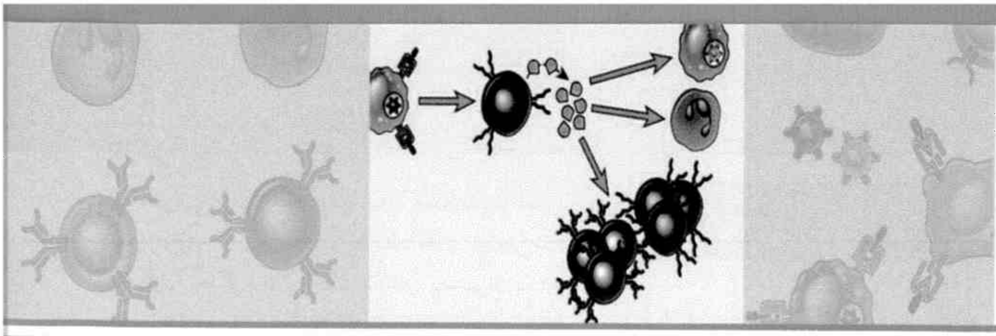
ایمنی‌شناسی (ایمونولوژی) درسی سال گذشته در آستانه عصر طلایی خود قرار دارد و در حوزه پزشکی مولکولی با چنان شتابی به پیش می‌رود که تـوانسـته است افـق‌های روشـنی در فـهم مکـانیزم بـیماری‌ها و درمان‌های نوین راه کارهای ارزنده‌ای را ارائه دهد و به عنوان چهارراه علوم بیومدیکال معرفی شود.

اولین ترجمه کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی تالیف اسـتاد ابـوالعـباس عـضو هـیئت عـلمی دانشگـاه استانفورد آمریکا در سال ۱۳۷۶ توسط ایـنجانب و آقـای دکـتر رضـائی و اسـتاد فـقید دکـتر بـرادران تـقدیم دانش‌پژوهان شد و در آن سال ترجمه آن به عنوان کتاب سال جمهوری اسلامی ایران برگزیده و مترجمین مورد تقدیر قرار گرفتند. اکنون خداوند را شاکریم که با هـمکاری دکـتر فـرهاد سـیف ویـرایش جـدید آن را تـقدیم دانش‌پژوهان و دانشجویان عزیز نمائیم. در ویرایش پیش روی شما همچنان پژوهش‌های جدید ایمونولوژی و متدولوژی در آن نهفته است که می تواند راهگشای پژوهشگران باشد.

بر خود لازم می‌دانم که از جناب آقای حسین افشار مسئول انتشارات ابن سینا که با دقت بسیار به چاپ این کتاب اقدام نموده‌اند تقدیر و تشکر نمایم. امید آنکه این اثر در خور نقد همکاران و دانشجویان عزیز باشد.

رضا فرید حسینی
استاد و مدیر گروه ایمونولوژی و آلرژی
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فهرست



فصل

۱

ویژگی‌ها و مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی

اصطلاح ایمنی از واژه لاتین immunitas برگرفته شده است که به مصونیت از پیگرد قانونی نمایندگان روم باستان در دوره تصدی آنان اشاره دارد. از گذشته ایمنی، برای محافظت از بیماری و به‌ویژه بیماری‌های عفونی به کار می‌رفت. سلول‌ها و مولکول‌های پاسخگو برای محافظت ایمنی، سیستم ایمنی را شکل می‌دهند و پاسخ دسته‌جمعی و هماهنگ آن‌ها در هنگام برخورد با مواد بیگانه پاسخ ایمنی نامیده می‌شود. سلول‌ها و مولکول‌هایی را که باعث ایجاد مصونیت می‌شوند، سیستم ایمنی[1] و پاسخ هماهنگ و کامل آن‌ها به مواد بیگانه را پاسخ ایمنی[2] می‌گویند.

کارکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر میکروب‌های عفونت‌زا می‌باشد. اگرچه حتی مواد بیگانه غیرعفونی نیز می‌توانند پاسخ ایمنی را برانگیزند.

افزون بر این، سازوکارهایی[3] که به‌طور طبیعی در برابر عفونت از افراد محافظت می‌کنند و مواد بیگانه را از بین می‌برند، در برخی شرایط خاص موجب آسیب بافتی و بیماری نیز می‌گردند. بنابراین تعریف جامع‌تر پاسخ ایمنی واکنش بدن به اجزای میکروب‌ها، هم‌چنین ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها و مواد شیمیایی کوچک که به‌عنوان بیگانه‌شناسی شده‌اند؛ بدون در نظر گرفتن پیامد فیزیولوژیک یا آسیب‌شناسی آن می‌باشد. در برخی شرایط حتی مولکول‌های خودی نیز می‌توانند ایمنی را برانگیزند (پاسخ خودایمنی). بنابراین، ایمنی‌شناسی مطالعه پاسخ‌های ایمنی و در مفهوم گسترده‌تر آن رویدادهای سلولی و مولکولی پس از برخورد بدن با میکروب‌ها و ماکرومولکول‌های بیگانه است.

مورخین، اغلب از توسایدید[4] ـ در قرن پنجم پیش از میلاد در آتن می‌زیسته است ـ به‌عنوان کسی که برای نخستین‌بار از ایمنی به یک عفونت که او آن را طاعون نامید (اما به احتمال زیاد طاعون خیارکی که امروزه می‌شناسیم نبوده است) یاد می‌کنند. مفهوم ایمنی محافظتی از مدت‌ها پیش نیز وجود داشته باشد. هم‌چنانکه یک رسم باستانی چینی برای مقاوم کردن کودکان به آبله بوده است که آنان را مجبور به تنفس پودرهای زخم‌های پوستی بیماران بهبودیافته از آبله می‌کرده‌اند. ایمنی‌شناسی در شکل نوین

1. Immune system
2. Immune response
3. Mechanism
4. Thucydides

خود علمی تجربی است که بر پایه مشاهدات تجربی و نتایج حاصل از آن به تشریح پدیده‌های ایمنی‌شناختی می‌پردازد. تکامل دانش ایمنی‌شناسی به‌عنوان یک روش تجربی توانایی ما به دست‌کاری کارکرد سیستم ایمنی در شرایط کنترل شده وابسته بوده است. از نظر تاریخی، نخستین نمونه روشن از این نوع دست‌کاری ـ که از مهیج‌ترین یافته‌هایی است که تاکنون ثبت شده است ـ واکسیناسیون موفقیت‌آمیز ادوارد جنر بر ضد بیماری آبله بود. جنر، پزشک انگلیسی بود که دریافت زنان شیردوشی که از بیماری آبله گاوی بهبود یافته‌اند هرگز به بیماری خطرناک آبله انسانی مبتلا نمی‌شوند. او بر پایه این مشاهده، عصاره پوست‌های زخم آبله گاوی را به بازوی پسربچه هشت ساله‌ای تزریق نمود. هنگامی که این پسربچه پس از مدتی به‌طور عمدی مورد تلقیح آبله انسانی قرار گرفت، به بیماری آبله مبتلا نشد. مقاله تاریخی جنر درباره **واکسیناسیون**[1] برگرفته از (واژه لاتین Vaccinuts به معنی گاو ماده) در سال ۱۷۹۸ میلادی انتشار یافت که به پذیرش گسترده این روش برای القای ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی منجر شد و واکسیناسیون هنوز کارآمدترین روش برای پیشگیری از عفونت‌ها به‌شمار می‌آید (جدول ۱-۱). سندی گویا در رابطه با اهمیت ایمنی‌شناسی، اعلامیه سال ۱۹۸۰ سازمان بهداشت جهانی (WHO) می‌باشد که طی آن اعلام کرد، آبله نخستین بیماری ریشه‌کن شده توسط برنامه واکسیناسیون جهانی بوده است. پیشرفت‌هایی در روش‌های کشت سلولی (شامل تولید آنتی‌بادی مونوکلونال)، ایمونوشیمی، روش‌شناسی[2] DNA نوترکیب، کریستالوگرافی اشعه X و ایجاد حیوانات تغییر یافته ژنتیکی (به‌ویژه موش‌های دارای ژن انتقالی یا حذف ژن شده) ایمنی‌شناسی را از دانش توصیفی محض به دانشی تبدیل نمود که می‌توان پدیده‌های گوناگون ایمنی را براساس روندهای بیوشیمیایی و ساختاری شرح داد. در این فصل ویژگی‌های کلی پاسخ‌های ایمنی که سنگ‌بنای ایمنی‌شناسی نوین را ساخته و در سراسر این کتاب بازگو خواهند شد، معرفی می‌شوند.

جدول ۱-۱ اثربخشی واکسیناسیون در کنترل برخی از بیماری‌های عفونی شایع

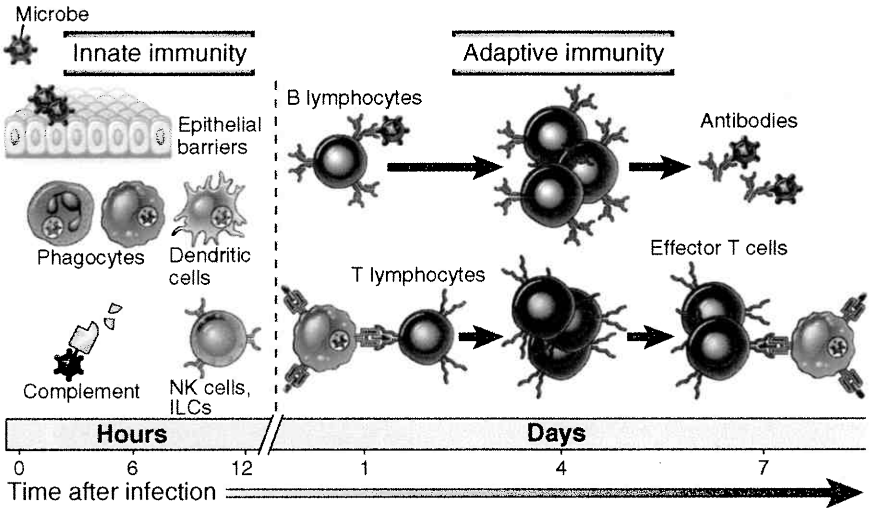
بیمار	حداکثر موارد (سال)	تعداد نمونه بیماری در سال	درصد تغییر
دیفتری	(۱۹۲۱) ۲۰۶۹۳۹	۰	-۹۹/۹۹
سرخک	(۱۹۴۱) ۸۹۴۱۳۴	۶۱	-۹۹/۹۹
اوریون	(۱۹۶۸) ۱۵۲۲۰۹	۹۸۲	-۹۹/۳۵
سیاه‌سرفه	(۱۹۳۴) ۲۶۵۲۶۹	۱۳۵۰۶	-۹۴/۷۲
پولیو (نوعی فلج)	(۱۹۵۲) ۲۱۲۶۹	۰	-۱۰۰/۰۰
سرخجه	(۱۹۶۹) ۵۷۶۸۶	۴	-۹۹/۹۹
کزاز	(۱۹۲۳) ۱۵۶۰	۱۴	-۹۹/۱۰
هموفیلوس آنفلوانزا نوع B	(۱۹۸۴) ۲۰۰۰۰-	۲۵	-۹۹/۸۸
هپاتیت نوع B	(۱۹۸۵) ۲۶۶۱۱	۳۰۲۰	-۸۷/۶۶

این جدول کاهش قابل ملاحظه بروز برخی از بیماری‌های خونی در آمریکا را نشان می‌دهد که برای هر کدام واکسن‌های کارآمدی ساخته شده است.

ایمنی ذاتی و تطبیقی

دفاع در برابر میکروب‌ها با واکنش‌های اولیه ایمنی ذاتی میانجی‌گری شده و با پاسخ‌های ایمنی تطبیقی دنبال می‌شود (شکل ۱-۱ و جدول ۲-۱). ایمنی ذاتی[3] (ایمنی **طبیعی یا فطری**) خط آغازین دفاع در برابر میکروب‌ها است. ایمنی ذاتی شامل سازوکارهای دفاعی سلولی و بیوشیمیایی بوده که حتی پیش از ورود عفونت در محل وجود دارند و می‌توانند به سرعت به عفونت‌ها پاسخ دهند. این سازوکارها به فرآورده‌های میکروبی و سلول‌های آسیب‌دیده واکنش می‌دهند و در اصل به برخوردهای

1. Vaccination
2. Methodology
3. Adaptive immunity



شکل ۱-۱. ایمنی ذاتی و تطبیقی. سازوکارهای ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی بر ضد عفونت‌ها هستند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به دنبال آن ایجاد می‌شوند و مربوط به فعال شدن لنفوسیت‌های می‌باشد. کینتیک (پویایی) پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سازگاری به‌طور تقریبی نمایش داده شده است و در عفونت‌های مختلف فرق دارد.

پی‌درپی، پاسخ‌های یکسان می‌دهند. این سازوکارهای ایمنی ذاتی برای ساختارهای مشترک گروهی از میکروب‌های مرتبط، اختصاصیت داشته و امکان تشخیص تفاوت دقیق بین آن‌ها را ندارند. اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از (۱) سدهای فیزیکی ـ شیمیایی مانند بافت‌های پوششی و مواد ضدمیکروبی تولید شده از سطوح پوششی؛ (۲) سلول‌های بیگانه‌خوار[1] (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی[2] (NK) و دیگر سلول‌های شبه لنفوئید ایمنی ذاتی؛ و (۳) پروتئین‌های خون شامل اجزای کمپلمان و دیگر میانجی[3]های انتهایی.

برخلاف ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی دیگری وجود دارد که پس از برخورد با عوامل عفونی تحریک می‌شوند و با هر برخورد موفقیت‌آمیز به یک میکروب مشخص، از لحاظ ظرفیت دفاعی و بزرگی افزایش می‌یابد. چون این شکل از ایمنی، در نتیجه پاسخ به عفونت و سازکاری با آن ایجاد می‌شود، بنابراین به آن، **ایمنی تطبیقی** (همچنین **ایمنی اختصاصی** یا **ایمنی اکتسابی**) نیز گفته می‌شود. ویژگی معروف ایمنی تطبیقی توانایی آن برای تشخیص مواد مختلف است (بنابراین **اختصاصیت** نیز نامیده می‌شود) و نیز توانایی آن برای پاسخ‌های نیرومندتر در برخوردهای پی‌درپی به همان میکروب است که به‌عنوان **خاطره** شناخته می‌شود. سیستم ایمنی تطبیقی می‌تواند شمار زیادی از مواد میکروبی و غیرمیکروبی را شناسایی کند و در مقابل آن‌ها واکنش نشان دهد.

اجزا منحصر به فرد ایمنی تطبیقی، سلول‌هایی که **لنفوسیت**[4] نامیده می‌شوند و نیز فرآورده‌های ترشحی آن‌ها که مانند **آنتی‌بادی‌ها**، می‌باشند. مواد بیگانه‌ای که پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را بر می‌انگیزند یا توسط لنفوسیت‌ها یا آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، **آنتی‌ژن** نامیده می‌شوند.

سایتوکاین‌ها یک گروه بزرگ از پروتئین‌های ترشحی یا ساختارها و کارکردهای گوناگون می‌باشند که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی را تنظیم و هماهنگ می‌کنند.

تمام سلول‌های سیستم ایمنی دستکم بعضی از

---
1. Phagocytic cells
2. Natural killer cells
3. Mediator
4. Lymphocyte

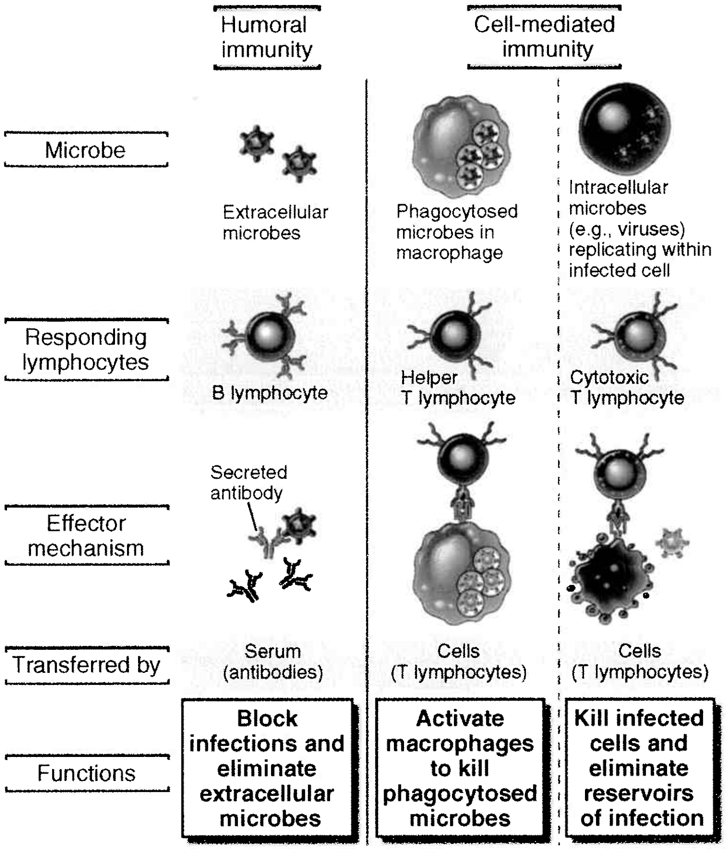
جدول ۲-۱ ویژگی‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی

	ذاتی	تطبیقی
ویژگی‌ها		
اختصاصی بودن	برای ساختارهای مشترک گروه‌های میکروبی هم‌خانواده و یا ذرات تولیدشده از سلول‌های آسیب‌دیده میزبان	برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی
تنوع	محدود یا مجموعه ژنی پایه میزبان رمز می‌شوند	بسیار، گیرنده در اثر نوترکیبی سوماتیک قطعات ژنی تولید می‌شوند
خاطره	خیر	بله
بی‌واکنش به خود	بله	بله
اجزا		
سدهای سلولی و شیمیایی	پوست، اپی‌تلیوم مخاطی، مواد شیمیایی ضدمیکروبی	لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی، آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده در سطوح اپی‌تلیال
پروتئین‌های خون	کمپلمان و غیره	آنتی‌بادی‌ها
سلول‌ها	بیگانه‌خوارها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها)، سلول‌های کشنده طبیعی	لنفوسیت‌ها

سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و گیرنده‌های ویژه پیام‌رسانی را برای چندین سایتوکاین بروز می‌دهند. نام‌گذاری سایتوکاین‌ها به‌صورت ناهماهنگی است. بعضی از آن‌ها اینترلوکین نامیده می‌شوند که به‌دنبال آن‌ها عدد گذاشته می‌شود و بعضی دیگر به‌علت نخستین فعالیت بیولوژیکی که به آن‌ها نسبت داده شد نامیده می‌شوند. مانند عامل نکروزدهنده تومور (TNF) یا اینترفرون. از میان کارکردهایی که در این کتاب بحث خواهیم کرد می‌توان به رشد و تمایز تمام سلول‌های ایمنی، فعال شدن کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌ها و بیگانه‌خوارها و حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به سمت بافت‌ها و یا درون بافت‌ها اشاره نمود. زیرگروه بزرگی که از لحاظ ساختاری با سایتوکاین‌ها مرتبط می‌باشند مهاجرت و حرکت سلولی را تنظیم می‌کنند، **کموکاین** نامیده می‌شوند.

بعضی از کارآمدترین داروهایی که به تازگی توسعه یافته‌اند و برای درمان بیماری‌های ایمونولوژیک به‌کار می‌روند، سایتوکاین‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند که اهمیت این پروتئین‌ها، در پاسخ‌های ایمنی بازتاب می‌کنند. سازوکارهای دفاع از میزبان در برابر میکروب‌ها همه ارگانیسم‌های جانداران چند سلولی وجود دارند. از لحاظ فیلوژنیک، کهن‌ترین سازوکاری سیستم ایمنی میزبان آن‌هایی می‌باشند که در ایمنی ذاتی وجود دارند و حتی در گیاهان و حشرات نیز حضور دارند. نزدیک به ۵۰۰ میلیون سال پیش، در ماهیان بدون آرواره مانند لامپری‌ها و مارماهی دهان گرد یک سیستم ایمنی ایجاد شد، این سیستم شامل سلول‌های شبه لنفوسیت بود که مانند لنفوسیت‌های گونه‌های جانوری تکامل یافته‌تر عمل می‌نمودند و حتی نسبت به ایمنی‌زایی پاسخ نشان می‌دادند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی که در سطح این سلول‌ها قرار داشتند غنی از اسیدآمینه لوسین بودند و توانایی شناسایی بسیاری از آنتی‌ژن‌ها داشتند ولی با آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های لنفوسیت T که بعدها در طی تکامل به‌وجود آمدند، فرق داشتند. سازوکارهای دفاعی تخصص یافته‌تر که سیستم ایمنی تطبیقی را شکل دادند، تنها در مهره‌داران یافت می‌شوند. بیش‌تر اجزا سیستم ایمنی تطبیقی، شامل لنفوسیت‌ها با گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متنوع، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌های لنفوئیدی اختصاص یافته، به‌طور هماهنگی در طی یک زمان کوتاه در مهره‌داران آرواره‌دار (مانند کوسه‌ها) و نزدیک به ۳۶۰ میلیون سال پیش، تکامل یافتند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، از اجرای سیستم دفاعی یکپارچه میزبان می‌باشند که در آن سلول‌ها و مولکول‌های بی‌شماری با یکدیگر، همکاری می‌کنند. سازوکارهای ایمنی ذاتی دفاع اولیه کارآمدی بر ضد عفونت‌ها فراهم می‌آورند. با وجود این، بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا در برابر ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند و حذف آن‌ها نیازمند سازوکارهای قوی‌تری ایمنی تطبیقی با یکدیگر می‌باشند. پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی



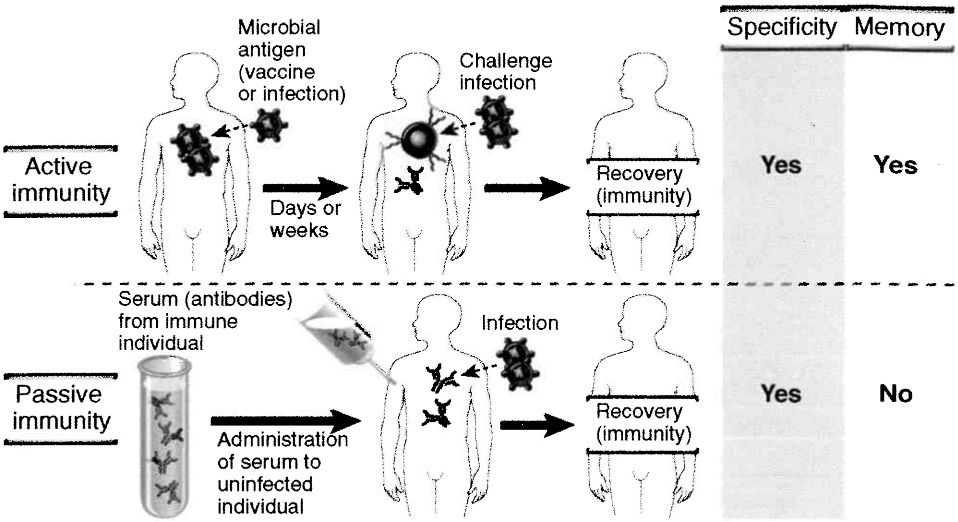
شکل ۲-۱. انواع ایمنی تطبیقی. در ایمنی هومورال لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌نمایند که با حذف میکروب‌های خارج سلولی از ایجاد عفونت‌ها جلوگیری به‌عمل می‌آورند. در ایمنی با میانجی‌گری سلول، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده فعال می‌نمایند. هم‌چنین لنفوسیت T سلول‌کش (CTLs) به‌طور مستقیم سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند.

می‌شود و بر ماهیت این پاسخ‌ها تأثیر می‌گذارد. بر عکس، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی اغلب با تقویت سازوکارهای حفاظتی ایمنی ذاتی، آن را در مبارزه با میکروب‌های بیماری‌زا کارآمدتر می‌سازد.

انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

دو نوع از پاسخ‌های ایمنی تطبیقی عبارتند از: ایمنی هومورال[1] و ایمنی با میانجی‌گری سلول که با اجزای متفاوتی در سیستم ایمنی میانجی‌گری می‌شوند و کارکرد آن‌ها در حذف انواع مختلف میکروب، متفاوت می‌باشند (شکل ۲-۱). ایمنی هومورال با میانجی‌گری مولکول‌هایی در خون و ترشحات مخاط به نام آنتی‌بادی ایجاد می‌گردد که توسط لنفوسیت‌های B (یا سلول‌های B تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده، عفونت‌زایی آن‌ها را خنثی می‌کنند و میکروب‌ها را به‌صورت اهدافی برای حذف به کمک سازوکار اجرایی مختلف تبدیل می‌کنند. ایمنی هومورال سازوکارهای اصلی دفاعی بر ضدمیکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌ها است، زیرا آنتی‌بادی‌های ترشحی قادرند که به این میکروب‌ها و سموم آن‌ها متصل شده و در حذف آن‌ها همکاری نمایند. آنتی‌بادی‌ها خودشان اختصاص یافته می‌باشند و ممکن است سازوکارهای متفاوتی را برای مبارزه با میکروب‌ها فعال کنند (سازوکارهای اجرایی). به‌عنوان نمونه انواع مختلف آنتی‌بادی‌ها بلعیدن میکروب‌ها را با کمک سلول‌های میزبان (بیگانه‌خواری) تسریع می‌کنند و بعضی دیگر سبب رهاشدن میانجی‌های التهابی از این سلول‌ها می‌شوند.

1. Humoral immunity



شکل ۳-۱. ایمنی فعال و غیرفعال. ایمنی فعال معرف پاسخ میزبان به یک میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی است، درحالی‌که ایمنی غیرفعال (پاسیو) با انتقال انتخابی آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی برای میکروب ایجاد می‌شود. هر دو شکل ایمنی، در مقابل عفونت مقاومت ایجاد می‌کنند و برای آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی هستند. اما فقط پاسخ‌های ایمنی فعال خاطره ایمونولوژیک دارند. انتقال غیرفعال آنتی‌بادی به منظور درمان (و نه انتقال لنفوسیت‌ها)، به‌طور معمول انجام می‌گیرد و هم‌چنین در هنگام دوره بارداری نیز رخ می‌دهد (از مادر به جنین).

آنتی‌بادی‌ها به‌طور فعال از اپی‌تلیال مخاط و جفت ترشح شده و به ترتیب موجب خنثی شدن میکروب‌ها در مجاری تنفسی و گوارشی و هم‌چنین محافظت از نوزاد می‌شوند.

ایمنی با میانجی‌گری سلول[1]، **ایمنی سلولی**[2] نیز گفته می‌شود زیرا توسط لنفوسیت‌های T (یا سلول‌های T) ایجاد می‌شود. میکروب‌های درون سلولی مانند ویروس‌ها و بعضی از باکتری‌ها قادرند در درون سلول‌های بیگانه‌خوار و انواع دیگر سلول‌های میزبان زنده مانده و تکثیر می‌یابند که در آنجا از دسترس آنتی‌بادی‌های گردشی دور هستند. بنابراین دفاع بر ضد چنین عفونت‌هایی افزون بر ایمنی با میانجی‌گری سلول خواهد بود که سبب تخریب میکروب‌های درون بیگانه‌خوارها یا کشتن سلول‌های آلوده، برای ریشه‌کنی مخازن عفونت می‌شود. هم‌چنین برخی لنفوسیت‌های T در ریشه‌کنی میکروب‌های خارج سلولی با فراخوانی گلبول‌های سفید شرکت می‌کنند که افزون بر نابود کردن این عوامل بیماری‌زا به سلول‌های B برای ساخت آنتی‌بادی‌های کارآمد نیز کمک می‌کنند.

به‌طور معمول ایمنی محافظتی بر ضد یک میکروب توسط پاسخ میزبان به همان میکروب برانگیخته می‌شود (شکل ۳-۱). نوعی از ایمنی که برخورد با آنتی‌ژن بیگانه به‌وجود می‌آید، **ایمنی فعال**[3] نامیده می‌شود. زیرا شخص ایمنی یافته، نقش فعالی را در پاسخ به آن آنتی‌ژن بازی می‌کند. افراد و لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن خاصی برخورد نداشته‌اند، مبتدی[4] خوانده می‌شوند که به بی‌تجربه بودن ایمونولوژیک آن‌ها اشاره دارد. افرادی که به آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده و در مقابل تماس‌های بعدی به همان میکروب حفاظت می‌شوند، ایمن گفته می‌شوند.

هم‌چنین ایمنی را می‌توان با گرفتن لنفوسیت‌ها یا سرم فردی که به‌طور اختصاصی در شرایط تجربی ایمن شده است، به فرد دیگر منتقل نمود. این روند به‌عنوان انتقال

1. Cell-mediated immunity
2. Cellular immunity
3. Active immunity
4. Naive

انتخابی[1] نامیده می‌شود (شکل ۳-۱ را ببینید). دریافت‌کننده چنین انتقالی، بدون آن که با آنتی‌ژن برخورد داشته باشد یا به آن پاسخ دهد، برای آن آنتی‌ژن خاص مقاوم یا ایمن می‌شود، بنابراین، این شکل از ایمنی، **ایمنی غیرفعال**[2] نامیده می‌شود. ایمنی غیرفعال روش سودمندی برای ایجاد مقاومت سریع در فرد است، بدون آنکه لازم باشد منتظر ایجاد پاسخ فعال ضدآنتی‌ژن شویم. یک نمونه مهم فیزیولوژیک ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از جفت به جنین است که نوزادان را توانا می‌سازد، پیش از ایجاد توانایی تولید آنتی‌بادی‌ها با عفونت‌ها مبارزه کنند. هم‌چنین درمان حیات‌بخش در مقابل سموم باکتری‌ها و عفونت‌های بالقوه مرگ‌بار نظیر کزاز و هاری، ایجاد ایمنی غیرفعال با تجویز آنتی‌بادی‌های اختصاصی از حیوانات ایمن شده می‌باشد. هم‌چنین تکنیک انتقال انتخابی، تعیین نوع سلول‌ها و مولکول‌های ایجادکننده پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را ممکن ساخته است. در واقع ایمنی هومورال نخست این‌گونه تعریف شد و نوعی از ایمنی است که می‌توان آن را با قسمت‌های بدون سلول دارای آنتی‌بادی از خون (مانند پلاسما یا سرم) افرادی که پیش‌تر ایمن شده‌اند به افراد غیرایمن یا مبتدی انتقال داد. هم‌چنین ایمنی با میانجی‌گری سلولی این‌گونه تعریف می‌شود: نوعی از ایمنی است که با انتقال سلول‌های گرفته شده از حیوانات ایمن به حیوانات غیرایمن ایجاد می‌شود، اما توسط پلاسما یا سرم انتقال نمی‌یابد [دقت شود که adaptive به معنای تطبیقی و adoptive به معنای انتخابی، ترجمه شده است ـ مترجم].

نخستین مدارک ایمنی هومورال توسط امیل فون بهرینگ[3] و شیباسابورو کیتاساتو[4] در سال ۱۸۹۰ فراهم آمد. آن‌ها نشان دادند اگر سرم حیوانات ایمنی در برابر یک شکل ضعیف شده از سم دیفتری، به حیوانات غیرایمن منتقل شود، گیرندگان سرم به‌طور اختصاصی به عفونت دیفتریایی مقاوم می‌شوند. بخش‌های فعال سرم ضد سم نامیده شدند؛ زیرا اثر سم باکتری را خنثی می‌کردند نتیجه آزمایش منجر به درمان دیفتری کشنده با استفاده از تجویز ضد سم گردید، دستاوردی شد که نخستین جایزه نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی را برای فون بهرینگ به ارمغان آورد. اما اغلب اصطلاح آنتی‌ژن و ایمونولوژی به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند. پاول ارلیش[5] ادعا کرد سلول‌های ایمنی برای شناسایی سموم باکتریایی، گیرنده‌ها یا همان زنجیره‌های جانبی خود را به‌کار گرفته و سپس برای مبارزه با میکروب‌ها آن گیرنده‌ها را ترشح می‌کنند. او هم‌چنین نخستین شخصی بود که واژه آنتی‌بادی[6] (آنتی‌کور در زبان آلمانی) و آنتی‌ژن[7] را به ترتیب برای پروتئین‌های سرمی که به سموم متصل می‌گردند و ذراتی که باعث تحریک تولید آنتی‌بادی می‌گردند، به کار برد. تعریف امروزی آنتی‌ژن‌ها عبارتست از موادی که به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل شوند، چه موجب تحریک و چه موجب عدم تحریک آن‌ها گردند. با نگاهی دقیق‌تر، موادی که پاسخ ایمنی را تحریک می‌کنند **ایمونوژن**[8] نام دارند. مفاهیم نظریه ارلیش، مدلی را مطرح کرد که کارکرد سلول‌های B را در ایمنی هومورال به شیوه شگفت‌آوری پیش‌گویی کرد. توجه بیش از حد به آنتی‌بادی‌ها در آن زمان منجر به پذیرش عمومی نظریه ایمنی هومورال گردید که براساس آن ایمنی با میانجی‌گری مواد موجود در مایعات بدن ایجاد می‌شود (humor نامیده شد).

نظریه ایمنی سلولی را نخستین‌بار الی مچنیکوف[9] به ارمغان آورد، که بیان کرد سلول‌های میزبان میانجیانیان اصلی سیستم ایمنی می‌باشند. او اثبات کرد که اطراف یک خار فرورفته در یک لارو نیمه‌شفاف ستاره دریایی را بیگانه‌خوارهایی فرا گرفته‌اند. او یافته‌های خود را که احتمال می‌رود نخستین شواهد تجربی برای پاسخ‌های سلولی در برابر مهاجمین خارجی بود، در سال ۱۸۸۳ منتشر نمود. به پاس تلاش‌های ارلیش و مچینکوف در به اثبات رساندن اصول بنیادی ایمنی، جایزه نوبل سال ۱۹۰۸ به‌طور مشترک به آن دو اهدا گردید. آزمایش‌های آلمروث رایت[10] در اوایل دهه ۱۹ در مورد تقویت روند بیگانه‌خواری با میانجی‌گری عوامل موجود در سرم ایمن، روندی که **تسهیل بیگانه‌خواری (اوپسونیزه کردن)** نامیده شد. اما اغلب اصطلاح آنتی‌ژن و ایمونولوژی به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند. اما این طرفداران اولیه "نظریه سلولی" نتوانستند ایجاد ایمنی اختصاصی بر ضد

1. Adoptive transfer
2. Passive immunity
3. Emil Von Behring
4. Shibasaburo Kitasato
5. Paul Ehrlich
6. Antibody
7. Antigen
8. Immunogen
9. Elie Metchnikoff
10. Almroth Wright

میکروب‌ها را با میانجی‌گری سلول‌ها به‌طور دقیق ثابت کنند. نظریه ایمنی سلولی بالاخره در دهه ۱۹۵۰ پذیرفته شد، زمانی که نشان داده شد، مقاومت بر ضد باکتری درون سلولی، لیستریا مونوسایتوژنز[1]، فقط با روش انتقال انتخابی سلولی و نه با انتقال سرم فقط با روش انتقال سلولی و نه با انتقال سرم منتقل می‌شود. اکنون ما می‌دانیم، اختصاصی بودن ایمنی سلولی مربوط به لنفوسیت‌ها است که با همکاری دیگر سلول‌ها مانند بیگانه‌خوارها باعث کنترل عفونت‌های میکروبی و یا ریشه‌کنی میکروب‌ها می‌شوند.

در زمینه بالینی، ایمنی به میکروبی که پیش‌تر با سیستم ایمنی برخورد داشته است را می‌توان به‌طور غیرمستقیم با سنجش مقدار فرآورده‌های پاسخ‌های ایمنی (نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های میکروبی) یا با تجویز مواد خالص شده میکروبی و سپس سنجش واکنش‌ها به این مواد، اندازه‌گیری نمود. واکنش به آنتی‌ژن میکروبی فقط در افرادی که از قبل با آن آنتی‌ژن برخورد داشته‌اند، قابل شناسایی است. این افراد «**حساس شده**» به آنتی‌ژن خوانده می‌شوند و واکنش ایجاد شده نشانگر «**حساسیت**» می‌باشد. اگرچه واکنش به آنتی‌ژن خالص شده عمل حفاظتی ندارد اما افراد حساس‌شده[2] توانایی ایجاد پاسخ ایمنی محفاظتی در مقابل میکروب را دارند.

ویژگی‌های برجسته پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

تمام پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال برای آنتی‌ژن‌های بیگانه چند ویژگی بنیادی دارند که بازتابی از ویژگی‌های لنفوسیت‌ها می‌باشد (جدول ۳-۱).

- **ویژگی[3] و تنوع[4]**. پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و در حقیقت برای بخش‌های مختلف یک پروتئین پیچیده، پلی‌ساکارید و یا دیگر ماکرومولکول‌ها اختصاصی هستند (شکل ۴-۱) قسمت‌هایی از آنتی‌ژن را که لنفوسیت‌ها به‌طور اختصاصی شناسایی می‌کنند. شاخص[5] یا اپی‌توپ[6] می‌نامند. دلیل اختصاصی بودن، وجود گیرنده‌های غشایی لنفوسیت‌ها است که می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به‌دقت از یکدیگر تشخیص دهند. بنابراین در افرادی که با آنتی‌ژن برخورد نداشته‌اند، کلون‌های لنفوسیتی با اختصاصی بودن

جدول ۳-۱ ویژگی‌های برجسته پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

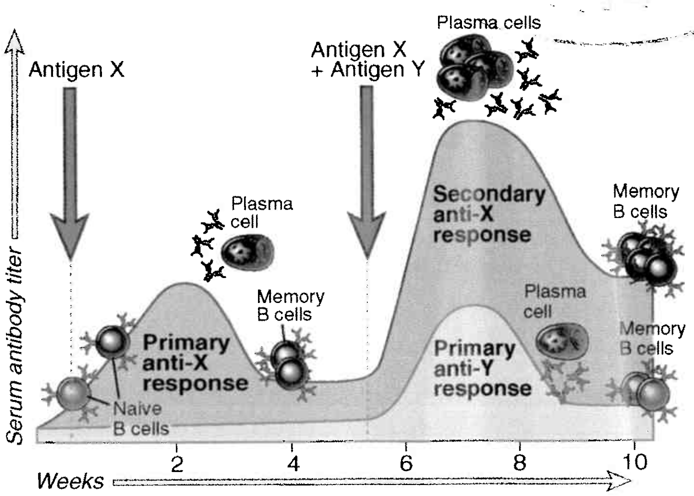
ویژگی	اهمیت کارکردی
اختصاصی بودن	سبب می‌شود هر میکروب پاسخ اختصاصی ضد خود را برانگیزد
تنوع	سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که به انواع بسیار متفاوت میکروب‌ها پاسخ دهد
خاطره	سبب تقویت پاسخ‌های ایمنی در برخوردهای پی‌درپی با همان میکروب می‌شود
گسترش کلونی	باعث می‌شود تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن همگام با میکروب‌ها افزایش یابد
تخصصی بودن	باعث می‌شود که پاسخ‌های دفاعی بهینه بر ضد انواع متفاوت میکروب‌ها ایجاد شود
مرحله کاهش هومئوستاز	سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که در برخورد با آنتی‌ژن‌های تازه‌وارد پاسخ دهد
بی‌واکنشی به خود	از آسیب میزبان در طی پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه جلوگیری می‌کند

متفاوت آماده خواهند بود تا پس از برخورد با آنتی‌ژن و شناسایی آن، پاسخ مناسب را ایجاد کنند. این اصل پایه نظریه انتخاب کلون است که در همین فصل تشریح خواهد شد.

تعداد کل لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گوناگون در یک فرد را گنجینه لنفوسیتی[7] می‌نامند که بسیار بزرگ است. برآورد می‌شود که سیستم ایمنی پستانداران حداقل 10^7 تا 10^9 شاخص آنتی‌ژنی مختلف را شناسایی می‌کند. به این ویژگی گنجینه لنفوسیتی، تنوع گفته می‌شود که نتیجه تغییرپذیری جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در گیرنده لنفوسیت‌ها است. به بیان دیگر، دسته‌های لنفوسیتی مختلفی وجود دارند که از نظر ساختار گیرنده‌های آنتی‌ژنی و در نتیجه اختصاصی بودن برای آنتی‌ژن بسیار متفاوت هستند. بنابراین لنفوسیت‌های مختص

---

1. Listeria monocytogenes
2. Sensitized
3. Specificity
4. Diversity
5. Determinant
6. Epitope
7. Lymphocyte repertoire



شکل ۴-۱. اختصاصی بودن، خاطره و کاهش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی. آنتی‌ژن‌های X و Y موجب القای آنتی‌بادی مختلفی شده‌اند (اختصاصی بودن). پاسخ ثانویه به آنتی‌ژن X سریع‌تر و بزرگ‌تر از پاسخ اولیه می‌باشد (خاطره). سطح آنتی‌بادی با گذشت زمان پس از هر ایمنی‌زایی کاهش می‌یابد (کاهش، روندی که موجب برقراری هوموستاز می‌شود). همین ویژگی‌ها در پاسخ‌های ایمنی سلولی نیز وجود دارند.

آنتی‌ژن‌ها، گنجینه‌ای را می‌سازند که بی‌نهایت متنوع خواهد بود. سازوکارهای مولکولی ایجاد تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی در فصل هشتم بیان می‌شود.

- ***خاطره***[1]. برخورد سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه توانایی آن را در پاسخ دوباره به همان آنتی‌ژن افزایش می‌دهد. پاسخ‌های ثانویه و برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن که پاسخ‌های ایمنی ثانویه نامیده می‌شوند به‌طور معمول سریع‌تر، قوی‌تر و از نظر کمی بیش‌تر از پاسخ اولیه به آن آنتی‌ژن خواهد بود (شکل ۴-۱). این ویژگی ایمنی اختصاصی که خاطره ایمونولوژیک[2] نام دارد به‌دلیل آن است که هر بار برخورد با آنتی‌ژن موجب تولید سلول‌های خاطره با عمر طولانی و اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌شود که از تعداد لنفوسیت‌های مبتدی اختصاصی پیش از برخورد با همان آنتی‌ژن، بیش‌تر می‌باشند. افزون بر این، سلول‌های خاطره ویژگی‌های خاصی دارند که آن‌ها را برای حذف آنتی‌ژن از لنفوسیت‌های مبتدی، که پیش‌تر با آن برخورد نداشته‌اند، کارآمدتر می‌سازد. به‌عنوان نمونه لنفوسیت‌های B خاطره نسبت به لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن برخورد نداشته‌اند، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بیش‌تر نسبت به آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی اولیه ساخته شده‌اند، تولید می‌کنند و سلول‌های T خاطره در رقابت با سلول‌های T مبتدی، با سرعت و قدرت بیش‌تری به آنتی‌ژن واکنش می‌دهند.
- ***گسترش کلونی***[3]. لنفوسیت‌های اختصاصی برای یک آنتی‌ژن پس از برخورد با آن دچار تکثیر قابل ملاحظه‌ای می‌گردند. اصلاح گسترش کلون یعنی افزایش شمار سلول‌هایی که گیرنده‌های آنتی‌ژنی یکسانی را برای آنتی‌ژن بروز می‌دهند و متعلق به یک کلون (دودمان) هستند. این افزایش در سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن باعث می‌شود پاسخ ایمنی تطبیقی با تقسیم سریع عوامل بیماری‌زای عفونی، همگام پیش رود.
- ***تخصصی بودن***[4]. همچنان‌که پیش‌تر بیان شد، سیستم ایمنی با راه‌های جداگانه و ویژه‌ای به میکروب‌های گوناگون پاسخ می‌دهد تا بیش‌ترین کارایی برای سازوکارهای ضدمیکروبی ایجاد شود. بنابراین گروه‌های متفاوت میکروبی یا هر نوع میکروب در مراحل مختلف عفونتی (خارج سلولی یا درون سلولی) ایمنی هومورال یا ایمنی با میانجی‌گری سلول را برمی‌انگیزند و هر نوع پاسخ ایمنی، میزبان را در مقابل آن دسته از میکروب‌ها محافظت می‌کند. حتی در

1. Memory
2. Immunologic memory
3. Clonal expansion
4. Specialization

هر یک از پاسخ‌های ایمنی، هومورال یا سلولی، ماهیت لنفوسیت‌ها یا آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌شود ممکن است از یک دسته میکروب یا دسته دیگر متفاوت باشد. ما بار دیگر در فصل‌های بعدی به سازوکارها، کارکردها و اهمیت چنین اختصاصیتی باز خواهیم گشت.

- **کاهش**[1] **و هومئوستاز**[2]. همه پاسخ‌های ایمنی طبیعی پس از تحریک آنتی‌ژنی با گذشت زمان رو به کاهش می‌گذارند و به حالت پایه و استراحت خود بر می‌گردند. این روند را هوموستاز می‌گویند (شکل ۴-۱). این کاهش پاسخ‌های ایمنی به آن دلیل رخ می‌دهد که پاسخ‌های آغاز شده توسط آنتی‌ژن‌ها که موجب از بین رفتن آن آنتی‌ژن‌ها می‌گردند، پس از حذف آنتی‌ژن‌ها موجب از بین رفتن محرک‌های اساسی برای بقا و فعال‌سازی لنفوسیت‌ها می‌گردند. لنفوسیت‌هایی که از این محرک‌ها محروم بمانند در اثر آپوپوتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده) از بین می‌روند.
- ***بی‌واکنشی به خود***[3]. یکی از برجسته‌ترین ویژگی‌های سیستم ایمنی هر فرد، ریشه کنی بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) و در عین حال پاسخ غیرآسیب‌زا به مواد بی‌ضرر خود فرد (آنتی‌ژن خودی) می‌باشد. بی‌پاسخی ایمونولوژیک را تحمل یا تولرانس[4] نیز می‌گویند. تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی یا تحمل خودی با چندین سازوکار متفاوت حفظ می‌شود. این‌ها شامل حذف لنفوسیت‌هایی است که گیرنده‌های اختصاصی برای بعضی آنتی‌ژن‌های خودی بروز می‌دهند. هم‌چنین غیرفعال کردن لنفوسیت‌های خود واکنش‌گر یا بیماران سلول‌های خود واکنش‌گر با فعالیت دیگر سلول‌ها (مانند سلول‌های تنظیمی) از راه‌های حفظ تحمل می‌باشند. اگر روندهای القا و حفظ تحمل به خود مختل شوند، پاسخ ایمنی ضدآنتی‌ژن‌های خودی (آنتی‌ژن‌های اتولوگ) ایجاد می‌شود و در نتیجه اغلب سبب بروز اختلال‌هایی با نام بیماری‌های خودایمن[5] می‌شود. سازوکارهای ایجاد و شکست تحمل در فصل ۱۵ به بحث گذارده می‌شود.

این ویژگی‌های اصلی ایمنی تطبیقی برای فعالیت طبیعی و کارکردهای دفاعی میزبان لازم است (جدول ۳-۱ را ببینید). اختصاصی بودن و خاطره باعث ایجاد پاسخ‌های قوی ضدتحریک‌های برگشت‌پذیر و پایدار هر آنتی‌ژن یا عفونت‌های پی‌درپی می‌شود. تنوع برای مقابله سیستم ایمنی فرد با عوامل بسیار متعدد محیطی ضروری است. تخصصی بودن این توانایی را به میزان می‌دهد که برای بهترین مبارزه با انواع گوناگون میکروب‌ها، طرحی سفارشی دراندازد. فاز کاهشی پاسخ‌های ایمنی، این اجازه را به سیستم ایمنی می‌دهد که پس از حذف هر آنتی‌ژن بیگانه پاسخ‌ها به حالت پایدار خود برگردد تا قادر باشد به آنتی‌ژن‌های دیگر پاسخ دهد. تحمل به خود برای جلوگیری از واکنش بر ضد بافت‌ها و سلول‌های خودی و حفظ گنجینه لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های بیگانه حیاتی است.

پاسخ‌های ایمنی با سیستمی از بازخورد (فیدبک) مثبت که سبب تقویت واکنش می‌گردد و کنترل سازوکارهای جلوگیری‌کننده که از واکنش‌های نامناسب و آسیب‌رسان جلوگیری می‌کند، تنظیم می‌گردد. هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، سازوکارهایی را به راه می‌اندازند که باعث افزایش قدرت پاسخ می‌گردد. این بازخورد مثبت، در توانمند ساختن تعداد کمی از لنفوسیت‌ها که در ایجاد پاسخ اختصاصی برای از بین بردن عفونت ناشی از یک میکروب خاص نقش دارند، اهمیت دارد.بسیاری از سازوکارهای کنترلی در پاسخ‌های ایمنی برای جلوگیری از فعال شدن بیش از حد لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند که احتمال دارد هم‌زمان به بافت‌های طبیعی نیز آسیب وارد کنند. این سازوکارها هم‌چنین برای جلوگیری از ایجاد پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی فعال می‌گردند. در حقیقت ویژگی‌های همه پاسخ‌های ایمنی توازن بین پیام‌های فعال‌کننده و مهاری است. نمونه‌های خاصی از این ویژگی اساسی سیستم ایمنی در سراسر کتاب نام برده خواهد شد.

1. Contraction
2. Homeostasis
3. Nonreactivity to self
4. Tolerance
5. Autoimmune diseases

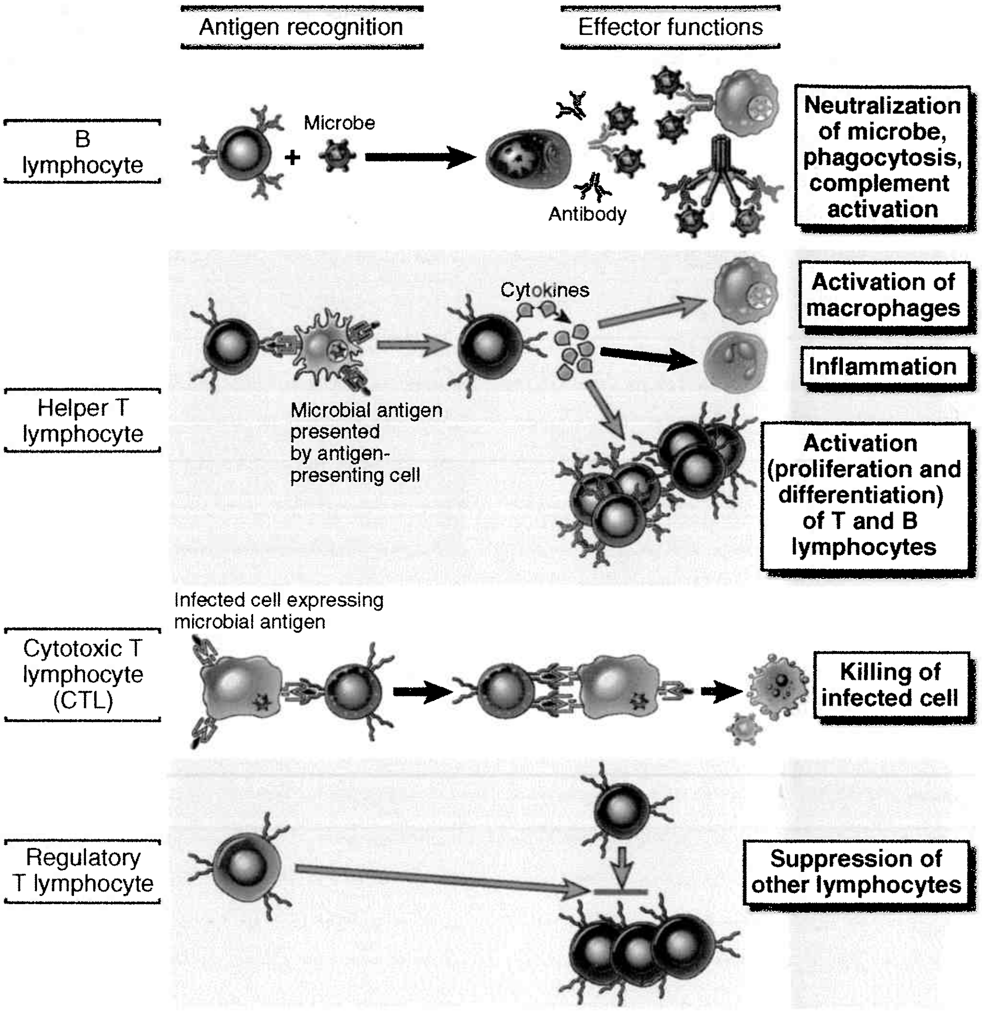
اجزای سلولی سیستم ایمنی تطبیقی

سلول‌های اصلی سیستم ایمنی لنفوسیت‌ها، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های اجرایی هستند. لنفوسیت‌ها سلول‌هایی هستند که به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی و به آن‌ها پاسخ می‌دهند. بنابراین میانجیان ایمنی سلولی و ایمنی هومورال می‌باشند. لنفوسیت‌ها زیر جمعیت‌های سلولی مجزایی دارند که در شیوه شناسایی آنتی‌ژن‌ها و کارکردهای اجرایی متفاوت هستند (شکل ۵-۱). لنفوسیت‌های B تنها سلول‌های بدن هستند که توانایی ساخت آنتی‌بادی‌ها را دارند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های خارج سلولی (مانند آنتی‌ژن‌های سطح سلول) را شناسایی می‌کنند و به سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی تمایز می‌شوند. بنابراین سلول‌های مزبور مسئول ایجاد ایمنی هومورال می‌باشند. لنفوسیت‌های T سلول‌های مسئول ایجاد ایمنی سلولی هستند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های میکروب‌های درون سلولی را شناسایی نموده و در از بین بردن میکروب‌ها و کشتن سلول‌های آلوده نقش دارند. سلول‌های T آنتی‌بادی نمی‌سازند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی آن‌ها مولکول‌های غشایی بوده که از نظر کارکرد با آنتی‌بادی‌ها اختلاف دارند ولی از لحاظ ساختاری وابسته به آن‌ها هستند (بازگشت به فصل ۷). لنفوسیت‌های T اختصاصیت محدودی برای آنتی‌ژن‌ها دارند، آن‌ها فقط پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به پروتئین‌های میزبان را شناسایی می‌کنند که این پروتئین‌ها از ژن‌هایی در مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) رمزدهی شده و بر سطح دیگر سلول‌ها بارز می‌شوند. در نتیجه سلول‌های T آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده در سطح سلول را شناسایی می‌کنند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند و قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های محلول نمی‌باشند (بازگشت به فصل ۶). لنفوسیت‌های T جمعیت‌های کارکردی متمایزی را تشکیل می‌دهند؛ شناخته‌شده‌ترین این جمعیت‌ها، سلول‌های T کمکی[1] و لنفوسیت‌های T سلول‌کش[2] یا سایتولیتیک (CTLs) می‌باشند سلول‌های T کمکی در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، پروتئین‌هایی به نام سایتوکاین‌ها[3] را ترشح می‌کنند که در نقش «مولکول‌های پیام‌بر» مسئول بسیاری از پاسخ‌های سلولی در ایمنی سلولی و تطبیقی می‌باشند. فعالیت آن‌ها تحریک تکثیر و تمایز خود سلول‌های T و دیگر سلول‌ها مانند سلول‌های B، ماکروفاژها و دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) فعالیت‌شان تخریب سلول‌هایی نظیر سلول‌های آلوده به ویروس‌ها و دیگر میکروب‌های درون سلولی است، که آنتی‌ژن‌های بیگانه را تولید می‌کنند. بعضی از لنفوسیت‌های T که سلول‌های T تنظیمی (Treg) نامیده می‌شوند، به‌طور عمده موجب مهار پاسخ‌های ایمنی می‌گردند. جمعیت کوچکی از لنفوسیت‌های T به نام سلول‌های NKT وجود دارند که پروتئین سطحی مشابه آن‌چه که در سلول‌های NK بروز می‌گردند، تولید می‌کنند. نقش ویژه این سلول‌ها در سیستم دفاعی میزبان هنوز به‌درستی مشخص نشده است. در فصل ۲ و فصل‌های بعدی جزئیات بیش‌تر ویژگی‌های لنفوسیت‌ها مورد بحث قرار می‌گیرد. گروه‌های مختلف لنفوسیت‌ها را می‌توان براساس بروز پروتئین‌های سطحی با نام مولکول‌های CD، شناسایی و شماره‌بندی نمود (بازگشت به فصل ۲).

شروع و گسترش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی نیازمند گرفتن آنتی‌ژن‌ها و عرضه آن‌ها به لنفوسیت‌های اختصاصی می‌باشد. سلول‌هایی که این نقش را برعهده دارند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن[4] (APCs) تخصصی‌ترین APC ها سلول‌های دندریتیک می‌باشند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های میکروبی را که از محیط بیرون وارد شده‌اند، گرفته و آن‌ها را به اعضای لنفاوی انتقال می‌دهند. در اعضای لنفاوی APC ها آنتی‌ژن‌های میکروبی را به لنفوسیت‌های T مبتدی عرضه نموده و سبب آغاز پاسخ‌های APC، در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال عمل می‌نماید. در فصل ششم کارکردهای APC ها را توصیف خواهیم کرد.

فعال شدن لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن منجر به ایجاد سازوکارهای بی‌شماری می‌شود که کار آن‌ها از بین بردن آنتی‌ژن می‌باشد. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند همکاری سلول‌هایی به نام سلول‌های اجرایی[5] می‌باشد. این سلول‌ها واسطه تأثیر نهایی پاسخ ایمنی می‌باشند که همان خلاص‌شدن از میکروب است. لنفوسیت‌های T فعال‌شده،

1. Helper T cells
2. Cytotoxic
3. Cytokine
4. Antigen presenting cell
5. Effector cells



شکل ۵-۱. انواع لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های T کمکی آنتی‌ژن‌ها را بر سطح APC ها شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که سازوکارها سازوکارهای مختلفی از ایمنی و التهاب را تحریک می‌نمایند. CTL ها آنتی‌ژن‌ها را بر سطح سلول‌های آلوده شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های T تنظیمی پاسخ ایمنی را مهار کرده و از ایجاد آن (به‌عنوان نمونه در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی) جلوگیری می‌کنند.

بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و دیگر لکوسیت‌ها در پاسخ‌های ایمنی در نقش سلول‌های اجرایی کار می‌کنند.

لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید تمرکز یافته‌اند که از لحاظ آناتومیک جدا از هم می‌باشند و در این جایگاه‌ها با یکدیگر برهم‌کنش داشته و موجب آغاز پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. لنفوسیت‌ها هم‌چنین در خون نیز حضور دارند، آن‌ها می‌توانند از خون خارج شده و در بین اعضای لنفوئید بازگردش کنند و برای از بین بردن آنتی‌ژن به جایگاه‌های برخورد آنتی‌ژن رفته و در آن بافت‌ها لانه گزینی کنند (بازگشت به فصل ۳).

سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی در طی مراحل ابتدایی و اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی با همدیگر و با دیگر سلول‌های میزبان برهم‌کنش می‌دهند. بیش‌تر این برهم‌کنش‌ها با سایتوکاین‌ها میانجی‌گری می‌شوند. هنگام بحث پیرامون پاسخ‌های ایمنی به کارکرد تک‌تک این سایتوکاین‌ها خواهیم پرداخت که چه نقش‌های مهمی را بازی می‌کنند.

مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها

اکنون که اجزای اصلی سیستم ایمنی و ویژگی‌های آن‌ها معرفی شده‌اند، شرحی مختصر از اصول پاسخ‌های ایمنی به انواع گوناگون میکروب‌ها خالی از لطف نیست. چنین خلاصه‌ای، پایه‌ای برای موضوعاتی خواهد بود که در این کتاب مورد بحث قرار گرفته‌اند. سیستم ایمنی باید با میکروب‌های بسیار گوناگونی پیکار کند. همان‌طور که به زودی بیان خواهد شد، بعضی از ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی برای همه عوامل بیماری‌زای عفونی مشترک است در حالی که دیگر ویژگی‌ها برای گروه‌های خاصی از این میکروب‌ها منحصر به فرد می‌باشند. چگونگی شروع واکنش‌های ایمنی تطبیقی، هماهنگی و کنترل آن‌ها، از پرسش‌های اساسی در ایمنی‌شناسی می‌باشند. ما بحث را با شرح پاسخ ایمنی ذاتی آغاز می‌نماییم.

پاسخ‌های زودهنگام ایمنی ذاتی به میکروب‌ها

سیستم ایمنی ذاتی ورود میکروب‌ها را مهار کرده و آن‌ها را از بین برده و یا این که رشد بسیاری از میکروب‌ها را که توانایی تجمع در بافت‌ها را دارند، محدود می‌سازد. جایگاه‌های اصلی برهم‌کنش بین افراد و محیط پیرامونشان ـ پوست و پوشش مجاری دستگاه گوارشی و تنفس‌ها ـ با سطوح اپی‌تلیال پیوسته پوشیده شده‌اند که همانند سدی از ورود میکروب‌ها از محیط بیرون به درون بدن جلوگیری می‌کنند. اگر میکروب‌ها بتوانند با موفقیت از سدهای پوششی عبور نمایند، با دیگر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی روبه‌رو می‌شوند. پاسخ سلولی ایمنی ذاتی به میکروب‌ها شامل دو نوع واکنش اصلی التهاب و دفاع ضدویروسی می‌باشد. التهاب[1]؛ به فرآیند فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما از رگ‌های خونی و تجمع آن‌ها در بافت‌ها و فعال شدن آن‌ها برای از بین بردن میکروب‌ها گفته می‌شود. در بسیاری از این واکنش‌ها، سایتوکاین‌ها درگیر هستند که توسط سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و دیگر انواع سلول‌های در طی واکنش‌های ایمنی ذاتی، تولید می‌گردند. سلول‌های بیگانه‌خوار شامل نوتروفیل (یا نیمه عمر کم در بافت‌ها) و مونوسیت (که در بافت به ماکروفاژ تبدیل می‌گردد)، لکوسیت‌های اصلی هستند که به محل التهاب فراخوانده می‌شوند.

بیگانه‌خوارها میکروب‌ها و سلول‌های مرده را بلعیده و این وزیکول‌های درون سلولی را از بین می‌برند. دفاع ضدویروسی شامل واکنشی با میانجی‌گری سایتوکاین است که در آن مقاومت بر ضد عفونت ویروسی و کشته شدن سلول‌های آلوده به ویروس با اثر سلول‌های NK (که از سلول‌های تخصصی سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند) به‌دست می‌آید.

میکروب‌هایی که قادرند بر ضد این واکنش‌های دفاعی مقاومت نمایند، وارد جریان خون می‌شوند و در آنجا پروتئین‌های گردشی ایمنی ذاتی شناسایی نمی‌شوند. از میان مهم‌ترین پروتئین‌های پلاسمایی ایمنی ذاتی، اعضای سیستم کمپلمان می‌باشند. وقتی پروتئین‌های کمپلمان با سطوح میکروبی فعال شوند، پیامد آن تولید فرآورده‌های شکسته شده کمپلمان می‌باشد که این فرآورده موجب تحریک التهاب، پوشیده‌شدن میکروب‌ها برای افزایش بیگانه‌خواری (اوپسونیزه) و ایجاد منافذی در غشاهای سلولی میکروب‌ها برای متلاشی شدن آن‌ها می‌گردند. دیگر پروتئین‌های پلاسما در طی واکنش‌های التهابی به جایگاه عفونت وارد شده و بدین ترتیب در بافت‌های بیرون رگی به مبارزه با میکروب‌ها کمک می‌کنند.

واکنش‌های ایمنی ذاتی به‌طور قابل‌توجهی در کنترل و حتی حذف بسیاری از عفونت‌ها کارآمد می‌باشند. بااین‌حال، همچنان‌که پیش‌تر گفته شد میکروب‌های بیماری‌زایی وجود دارند که قادرند بر ضد ایمنی ذاتی مقاومت کنند. دفاع در برابر این‌گونه عوامل بیماری‌زا نیازمند

1. Inflammation

وجود سازوکارهای قوی‌تر و تخصصی‌تر ایمنی تطبیقی می‌باشند.

پاسخ ایمنی تطبیقی

سیستم ایمنی تطبیقی از سه روش اصلی برای نبرد با بیش‌تر میکروب‌ها استفاده می‌کند.

- ***آنتی‌بادی‌ها.*** ترشحی به میکروب‌های برون سلولی متصل گردیده و توانایی آن‌ها را در آلوده‌ساختن سلول‌های میزبان مهار می‌کنند. هم‌چنین آنتی‌بادی‌ها، بلع و تخریب میکروب‌ها را با کمک بیگانه‌خوارها تقویت می‌کنند.
- ***بیگانه‌خواری.*** بیگانه‌خوارها میکروب‌ها را بلعیده و آن‌ها را از بین می‌برند؛ سلول‌های T کمکی توانایی میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها را افزایش می‌دهند.
- ***کشتن سلولی.*** لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) سلول‌های آلوده به میکروب‌ها را که دور از دسترس آنتی‌بادی‌ها و بیگانه‌خوارها هستند، از بین می‌برند.

هدف پاسخ ایمنی تطبیقی فعال نمودن یک یا بیش‌تر از سازوکارهای دفاعی بر ضد میکروب‌های مختلف می‌باشد که ممکن است در جایگاه‌های آناتومی مختلفی نظیر مجاری روده، گردش خون یا درون سلول‌های آن قرار داشته باشند.

همه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی طی مراحلی به هم پیوسته که هر کدام به واکنش خاصی از لنفوسیت‌ها مرتبط است، ایجاد می‌شوند (شکل ۶-۱). ما مرور مراحل مختلف پاسخ ایمنی تطبیقی را با شرح مرحله نخست یعنی شناسایی آنتی‌ژن‌ها، آغاز می‌نماییم.

برداشت و عرضه آنتی‌ژن‌های میکروبی

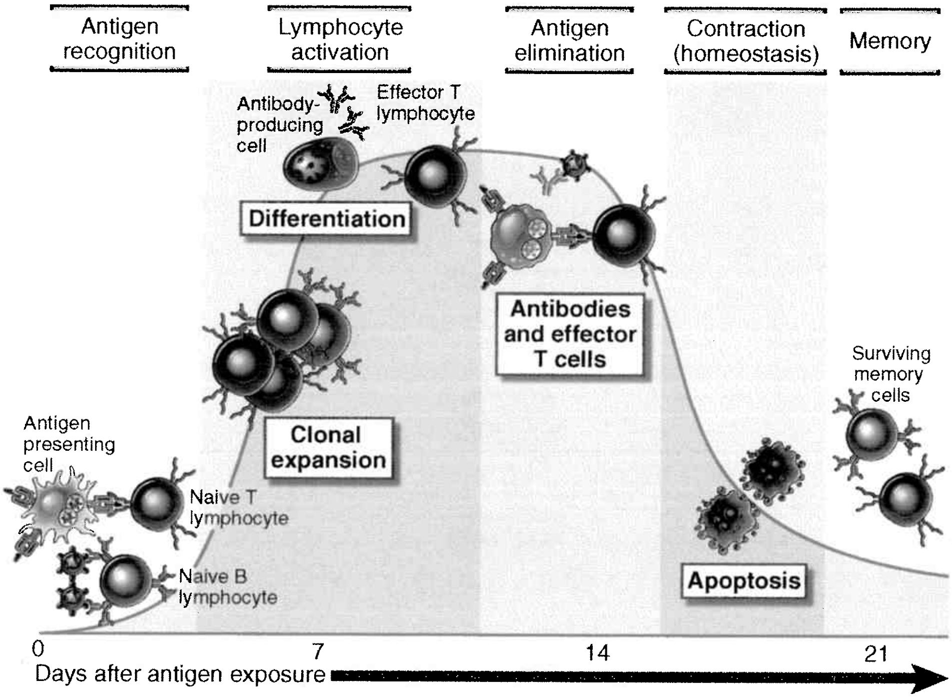
به‌دلیل آن‌که تعداد لنفوسیت‌های مبتدی اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بسیار اندک (در حدود یک در 10^5 تا 10^6 لنفوسیت) می‌باشد و ممکن است مقدار آنتی‌ژن قابل دسترس نیز اندک باشد، بنابراین برای برداشت میکروب‌ها، متمرکز کردن آنتی‌ژن‌های آن‌ها در محل مناسب و تحویل آنتی‌ژن‌های آن‌ها به لنفوسیت‌های اختصاصی، به سازوکارهای خاصی نیاز می‌باشد. سلول‌های دندریتیک، از جمله سلول‌های عرضه‌کننده سلول‌های دندریتیک که در بافت‌های اپی‌تلیال و همبند قرار دارند) که میکروب‌ها را برداشت نموده و پس از تجزیه پروتئین‌های میکروبی به پپتیدها، آن‌ها را بر سطح خود بارز می‌کنند. در سطح این سلول‌ها، پپتیدها به مولکول‌های MHC که مولکول‌های تخصص‌یافته برای عرضه آنتی‌ژن هستند، متصل می‌باشند. سلول‌های دندریتیک محوله آنتی‌ژن‌های خود را به گره‌های لنفی حمل می‌کنند که در آغاز سلول‌های T مبتدی به‌صورت پیوسته در حال بازگردش هستند. بنابراین با افزایش غلظت بسیاری از آنتی‌ژن‌ها و سلول‌های T متمرکز در همان ناحیه آناتومیک، شانس یافتن یک آنتی‌ژن خاص توسط گیرنده‌های لنفوسیت T، افزایش می‌یابد. سلول‌های دندریتیک پپتیدهای میکروبی را که وارد طحال می‌شوند، نیز عرضه می‌نمایند.

میکروب‌های دست‌نخورده یا آنتی‌ژن‌های میکروبی که وارد گره‌های لنفی و طحال می‌شوند، به شکل غیرپردازش شده (طبیعی) با لنفوسیت‌های B اختصاصی شناسایی می‌گردند. هم‌چنین APC‌های تخصص یافته‌ای وجود دارند که ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های B عرضه نمایند.

شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌ها

برای شمار زیادی از آنتی‌ژن‌ها پیش از برخورد با آنتی‌ژن، لنفوسیت‌های اختصاصی وجود دارند و هنگامی که آنتی‌ژن وارد یک عضو لنفوئید ثانویه شد به سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن متصل شده (گزینش می‌کند) و آن‌ها را فعال می‌نماید (شکل ۷-۱). این مفهوم بنیادی، **فرضیه گزینش کلونی**[1] نامیده می‌شود. این فرضیه را نخست نیلزیرنه[2] در سال ۱۹۵۵ و سپس مک‌فارلین برنت[3] به‌طور بسیار روشن و دقیق در سال ۱۹۵۷ تشریح کرد. این نظریه، چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی را در مقابل آنتی‌ژن‌های بسیار زیاد و متنوع توضیح می‌دهد. براساس این فرضیه، کلون لنفوسیتی ویژه هر آنتی‌ژن پیش از برخورد با آنتی‌ژن و مستقل از آن ایجاد می‌شود. یک کلون به یک لنفوسیت و دودمان آن

1. Clonal selection hypothesis
2. Niels jerne
3. Macfarlane Burnet

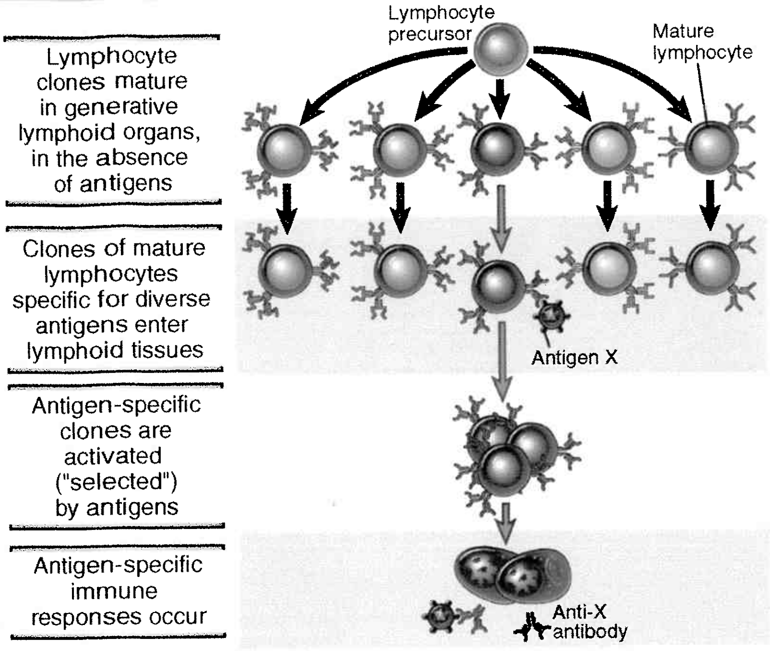


شکل ۶-۱. مراحل پاسخ‌های ایمنی تطبیقی. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از مراحل متمایزی تشکیل شده‌اند، سه مرحله اول شامل شناسایی آنتی‌ژن، فعال شدن لنفوسیت‌ها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی) می‌باشد. پاسخ با از بین رفتن لنفوسیت‌های تحریک شده با آنتی‌ژن طی روند مرگ برنامه‌ریزی شده، کاهش می‌یابد و هومئوستاز برقرار می‌شود. در این مرحله سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن بقا یافته مسئول ایجاد خاطره می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی ممکن است طول مدت هر مرحله متفاوت باشد. محور Y دامنه پاسخ را نشان می‌دهد. این اصول برای ایمنی هومورال (که با میانجی‌گری لنفوسیت‌های B ایجاد می‌شود) و ایمنی با میانجی‌گری سلول (که با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود) کاربرد دارند.

اشاره دارد که فقط برای یک آنتی‌ژن اختصاصیت دارند. از ویژگی‌های سیستم ایمنی آن است که شمار بسیار زیادی از کلون‌ها در طی بلوغ لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شوند، بنابراین بر توانایی آن در شناسایی میکروب‌های متنوع افزوده می‌گردد.

فعال شدن لنفوسیت‌های T مبتدی نیازمند شناسایی مجموعه‌های پپتید همراه MHC عرضه شده بر سطح سلول‌های دندریتیک می‌باشد. زیرا گیرنده‌های سلول T برای پپتیدهای همراه با MHC، اختصاصیت دارند، بنابراین لنفوسیت‌های T تنها با آنتی‌ژن‌های همراه با سلول (زیرا مولکول‌های MHC، پروتئین‌های سطح سلولی می‌باشند) و نه با آنتی‌ژن‌های آزاد، برهم‌کنش می‌دهند. این ویژگی بسیار ضروری است زیرا همه فعالیت‌های لنفوسیت‌های T به برهم‌کنش فیزیکی آن‌ها با دیگر سلول‌ها بستگی دارد. برای پاسخ مناسب، سلول‌های T باید آنتی‌ژن‌ها و همچنین مولکول‌های دیگری به نام کمک محرک‌ها را نیز، که میکروب‌ها بر سطح APC ها القا می‌کنند، شناسایی نمایند. شناسایی آنتی‌ژن، اختصاصی بودن پاسخ ایمنی را نشان می‌دهد و نیاز به کمک محرک اطمینان می‌دهد که سلول‌های T به میکروب‌ها (القاکننده‌های کمک محرک) و نه مواد بی‌ضرر، پاسخ خواهند داد.

لنفوسیت‌های B از گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود



شکل ۷-۱. فرضیه گزینش کلونی. هر آنتی‌ژن (X یا Y) کلون لنفوسیت‌های اختصاصی از پیش ساخته شده را انتخاب می‌کند و موجب تحریک تکثیر و تمایز کلون مزبور می‌شود. این شکل فرضیه انتخاب کلون را فقط برای لنفوسیت B و تمایز آن به سلول‌های اجرایی ترشح‌کننده آنتی‌بادی نشان می‌دهد، اما همین اصل برای لنفوسیت‌های T نیز تعمیم‌پذیر است.

(مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به غشا) برای شناسایی انواع آنتی‌ژن‌های موجود در ترکیبات شیمیایی که بسیار گوناگون هستند، استفاده می‌کنند.

اشغال گیرنده‌های آنتی‌ژنی به همراه پیام‌های دیگر، تکثیر و تمایز لنفوسیت را القا می‌نماید. واکنش‌ها و فعالیت‌های لنفوسیت‌های T و B از جنبه‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است و به‌طور جداگانه بررسی می‌شود.

ایمنی با میانجی‌گری سلول: فعال‌شدن لنفوسیت‌های T و ریشه‌کنی میکروب‌های درون سلولی

لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ پس از فعال شدن، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. سلول‌های اجرایی به‌طور عمده کار خود را از راه ترشح سایتوکاین‌ها انجام می‌دهند. هنگامی که سلول‌های $CD4^+$ با آنتی‌ژن فعال می‌شوند، سایتوکاین IL-2 را ترشح می‌کنند که عامل رشد است که بر لنفوسیت‌های فعال‌شده با آنتی‌ژن اثر کرده و تکثیر شدن (گسترش کلون) آن‌ها را تحریک می‌کند. بعضی از این سلول‌های تکثیر یافته، به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که این سلول‌های فعال‌شده، می‌توانند انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و بنابراین فعالیت‌های مختلفی را انجام دهند. بسیاری سلول‌های اجرایی اعضای لنفاوی را که در آنجا تولید شده‌اند، ترک نموده و به جایگاه‌های عفونت مهاجرت می‌نمایند و در التهاب شرکت می‌کنند. هنگامی که این سلول‌های اجرایی تمایز یافته دوباره با میکروب‌ها برخورد می‌کنند، فعال‌شده و فعالیت آن‌ها موجب حذف میکروب‌ها می‌گردد. بعضی از سلول‌های T اجرایی که از رده سلول کمکی $CD4^+$، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌نمایند که باعث فراخوانی لکوسیت‌ها و تحریک ساخت مواد میکروب‌کش در بیگانه‌خوارها می‌گردند. بنابراین، این سلول‌ها می‌توانند سلول‌های بیگانه‌خوار را برای کشتن عوامل بیماری‌زای عفونی یاری دهند. دیگر سلول‌های T اجرایی $CD4^+$، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که تولید کلاس خاصی از آنتی‌بادی به نام ایمونوگلوبولین E (IgE) و لکوسیتی به نام ائوزینوفیل را فعال می‌کنند که ائوزینوفیل قادر است انگل‌های بزرگ که قابل بلعیدن (بیگانه‌خواری) نیستند را از بین ببرد. همان‌طور که بعدها بیان می‌شود، بعضی سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در اعضای لنفوئید

باقی‌مانده و پاسخ‌های سلول B را تحریک می‌نمایند.

لنفوسیت‌های $CD8^+$ پس از فعال‌شدن، تکثیر یافته و به لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) تمایز می‌یابند. سلول‌های CTL سلول‌هایی را که در سیتوپلاسم خود دارای میکروب هستند، از بین می‌برند. این میکروب‌ها احتمال دارد ویروس‌هایی باشند که قادرند بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده سازند و یا این که باکتری‌هایی باشند که ماکروفاژها بلعیده‌اند اما از وزیکول‌های بیگانه‌خواری در درون سیتوپلاسم ماکروفاژها (جایی که از دسترس ماشین کشندگی بیگانه‌خوارها که به‌طور عمده محدود به وزیکول‌ها است، دور باشند) می‌گریزند. سلول‌های CTL با از بین بردن سلول‌های آلوده، مخازن عفونت را حذف می‌کنند.

ایمنی هومورال: فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و حذف میکروب‌های خارج سلولی

لنفوسیت‌های B پس از فعال‌شدن تکثیر یافته و به سلول‌های ترشح‌کننده کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی با کارکردهای مختلف تمایز می‌یابند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن پروتئینی نیازمند پیام‌های فعال‌کننده («کمک») از سلول‌های $CD4^+$ می‌باشد (این سلول‌های T را به همین دلیل سلول‌های «کمکی» می‌نامند). سلول‌های B قادرند بدون حضور دیگر انواع سلول‌ها به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی پاسخ دهند.

بعضی از کلون‌های سلول B تکثیر یافته، به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. هر پلاسماسل آنتی‌بادیی تولید می‌کند که دارای جایگاه اتصال به آنتی‌ژن همانند آنتی‌بادی‌های سطح سلولی (گیرنده‌های سلول B) که در ابتدا آنتی‌ژن را شناسایی کرده‌اند، می‌باشد. آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و لیپیدی به‌طور عمده ترشح کلاسی از آنتی‌بادی به نام IgM را تحریک می‌نمایند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی به کمک سلول T کمکی، تولید آنتی‌بادی‌های کلاس‌های مختلف (IgA ،IgG و IgE) را القا می‌نمایند. روند تولید آنتی‌بادی‌ها با کارکرد متفاوت و اختصاصی بودن یکسان، تعویض کلاس زنجیره سنگین نامیده می‌شود. این فرآیند، نیازمند فعالیت سلول‌های T می‌باشد. این روند موجب ایجاد قابلیت انعطاف‌پذیری در پاسخ آنتی‌بادی و در نتیجه بروز کارکردهای بسیاری برای این نوع پاسخ هم‌چنین سلول‌های T کمکی سبب القای تولید آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی افزایش یافته، می‌شوند. این روند را بلوغ میل پیوندی[1] گویند که باعث افزایش کیفیت پاسخ ایمنی هومورال می‌شود.

پاسخ ایمنی هومورال به شیوه‌های گوناگونی به نبرد با میکروب‌ها می‌پردازد. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل شده و از آلوده‌شدن سلول‌ها را با میکروب‌ها جلوگیری می‌کند. بنابراین میکروب‌ها را «خنثی» می‌نمایند. در حقیقت، تنها سازوکاری از ایمنی تطبیقی که عفونت را پیش از جای‌گیری در بدن مهار می‌کند، آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. به همین دلیل است که چرا برانگیختن تولید آنتی‌بادی‌های قوی، هدف کلیدی واکسیناسیون می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند و آن‌ها را به‌صورت اهدافی برای برداشت بیگانه‌خوارهایی (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) که گیرنده‌های دنباله‌های IgG را بارز می‌کنند، می‌سازند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند و فرآورده‌های کمپلمان بیگانه‌خواری و تخریب میکروب‌ها را افزایش می‌دهند. برخی از آنتی‌بادی‌ها در جایگاه‌های آناتومیک خاص دارای نقش‌های اختصاصی می‌باشند. IgA از اپی‌تلیال مخاط می‌گذرد و موجب خنثی شدن میکروب‌ها در مجاری تنفسی و گوارشی (و دیگر بافت‌های مخاطی) می‌شود. IgG به‌طور فعال از جفت عبور نموده نوزاد را تا زمان بلوغ سیستم ایمنی محافظت می‌کند. اکثر آنتی‌بادی‌ها دارای نیمه عمر چند روزه هستند، ولی برخی از آنتی‌بادی‌های IgG نیمه عمری حدود ۳ هفته دارند. بااین‌حال بعضی از پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان مهاجرت نموده و برای سال‌ها زنده می‌مانند و به‌طور پیوسته در حد کم، آنتی‌بادی تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌هایی را که این پلاسماسل‌های با عمر طولانی ترشح می‌کنند، نوع حفاظت فوری در مقابل ورود مجدد میکروب را برای فرد ایجاد می‌کنند. سلول‌های خاطره فعال‌شده با میکروب، حفاظت کارآمدتری را با تبدیل‌شدن سریع به تعداد پلاسماسل تولید می‌کنند.

---

1. Affinity maturation

خاطره ایمونولوژیک

یک پاسخ ایمنی کارآمد، موجب حذف میکروب‌هایی می‌گردد که آن پاسخ را آغاز نموده‌اند. پس از پاسخ و حذف آنتی‌ژن، فاز کاهشی پدید آمده که در آن کلون‌های لنفوسیتی تکثیر یافته، می‌میرند و هوموستاز برقرار می‌شود.

فعال شدن اولیه لنفوسیت‌ها موجب تولید **سلول‌های خاطره** با عمر طولانی می‌شود. این سلول‌ها برای سال‌های طولانی پس از حذف عفونت باقی می‌مانند. سلول‌های خاطر در نبرد با میکروب‌ها از لنفوسیت‌های مبتدی کارآمدتر می‌باشند، زیرا همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، سلول‌های خاطره نتیجه تکثیر لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن (با تعدادی بیش‌تر از سلول‌های مبتدی، برای آنتی‌ژن) می‌باشند. سلول‌های خاطره نسبت به سلول‌های مبتدی، به آنتی‌ژن سریع‌تر و کارآمدتر پاسخ می‌دهند. به‌همین دلیل دومین هدف مهم واکسیناسیون، ایجاد پاسخ‌های خاطره می‌باشد. جزئیات بیش‌تر ویژگی‌های لنفوسیت‌های خاطره در فصل‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرد.

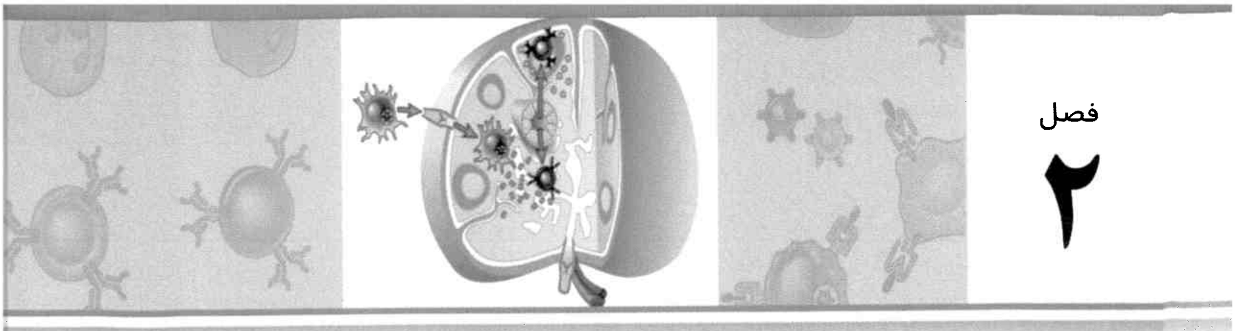
در ادامه کتاب جزئیات روند شناسایی، فعال‌شدن، تنظیم و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی توصیف شده است. اصول معرفی شده در این فصل در سراسر کتاب بارها تکرار خواهند شد.

چکیده

- ایمنی محافظتی بر ضد میکروب‌ها را ابتدا ایمنی‌ذاتی و سپس پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ایجاد می‌کند. ایمنی ذاتی را ساختارهای مشترکی از گروه‌های میکروبی و یا مولکول‌های بروز یافته توسط سلول‌های آسیب‌دیده میزبان، تحریک می‌کنند، درحالی‌که ایمنی تطبیقی برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی اختصاصی عمل می‌کند و در برخوردهای پی‌درپی با همان آنتی‌ژن تقویت می‌شود (خاطره ایمونولوژیک).
- ایمنی هومورال را لنفوسیت‌های B و فرآورده‌های ترشحی آن‌ها یعنی آنتی‌بادی‌های به‌وجود می‌آورند و بر ضد میکروب‌های خارج سلولی عمل می‌کنند. ایمنی با میانجی‌گری سلول را لنفوسیت‌های T و فرآورده‌های آن‌ها نظیر سایتوکاین‌ها، ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها در دفاع در مقابل میکروب‌های درون سلولی نقش بسزایی دارند.
- احتمال دارد که ایمنی به‌طور فعال در پاسخ به آنتی‌ژن به‌وجود آید (ایمنی فعال) یا با انتقال آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌ها از فرد ایمن به فرد غیرایمن ایجاد شود (ایمنی غیرفعال).
- سیستم ایمنی چندین ویژگی دارد که برای فعالیت‌های طبیعی آن بسیار با اهمیت هستند. این ویژگی‌ها عبارتند از: اختصاصی بودن برای آنتی‌ژن‌های مختلف، تنوع گنجینه لنفوسیتی برای شناسایی طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها، خاطره از برخورد با آنتی‌ژن، پاسخ‌های اختصاصی برای میکروب‌های مختلف، حفظ هوموستاز و توانایی جداسازی آنتی‌ژن‌های بیگانه از آنتی‌ژن‌های خودی.
- لنفوسیت‌ها تنها سلول‌های بدن می‌باشند که می‌تواند آنتی‌ژن‌ها را به‌طور اختصاصی شناسایی کنند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی تطبیقی می‌باشند. تمام جمعیت‌های لنفوسیتی شامل کلون‌های بی‌شماری می‌باشند که هر کدام یک گیرنده آنتی‌ژنی منحصر به فرد و اختصاصی دارند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌ها، سلول‌های B و T هستند که کارکردها و گیرنده‌های آنتی‌ژنی متفاوت دارند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) تخصص یافته آنتی‌ژن‌های میکروبی را برداشت نموده و برای شناسایی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌نمایند. حذف آنتی‌ژن‌ها اغلب نیازمند همکاری سلول‌های اجرایی مختلف می‌باشد.
- پاسخ ایمنی تطبیقی با شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه با میانجی‌گری لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌گردد. لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده تکثیر می‌یابند و سپس به

سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که فعالیت آن‌ها حذف همان آنتی‌ژن می‌باشد. دسته‌ای دیگر از لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده به سلول‌ها خاطره تمایز می‌یابند که سبب تقویت پاسخ‌ها در برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن می‌شوند. فعال‌شدن لنفوسیت‌ها نیاز به آنتی‌ژن و پیام‌های اضافی دارد که به احتمال زیاد با میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها فراهم می‌گردد.

- لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ به ماکروفاژها برای حذف میکروب‌های بلعیده شده و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی کمک می‌نمایند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) $CD8^+$ سلول‌های دارای عوامل بیماری‌زای درون سلولی را حذف می‌کنند که این کار خود موجب حذف مخازن عفونت می‌شود.
- آنتی‌بادی‌ها که محصول لنفوسیت‌های B به‌شمار می‌آیند، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی کرده، باعث تقویت حذف میکروب‌ها به کمک بیگانه‌خوارها و هم‌چنین فعال شدن سیستم کمپلمان می‌شوند.



فصل
۲

سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی به‌طور طبیعی به شکل سلول‌های گردشی در خون و لنف، به‌صورت مجموعه سلولی مشخص در اعضا لنفوئید محیطی و هم‌چنین به شکل سلول‌های پراکنده به‌طور تقریبی در همه بافت‌های بدن حضور دارند. سازمان‌یابی آناتومیک این سلول‌ها در اعضای لنفوئید و قابلیت آنها برای گردش و تبادل بین خون، لنف و بافت‌ها در شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی نقش مهمی دارد. سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های محافظتی کارآمد درمقابل عوامل بیماری‌زا با چالش‌های بسیاری مواجه است. نخست آن‌که، سیستم ایمنی باید بتواند به تعداد اندکی از انواع مختلف میکروب‌هایی که ممکن است به‌هر نقطه‌ای از بدن وارد شده باشند، پاسخ دهد. دوم این‌که، در پاسخ ایمنی تطبیقی شمار بسیار اندکی از لنفوسیت‌های مبتدی به‌کار اختصاصی آنتی‌ژن خاصی را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند، و درنهایت سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی تطبیقی (آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T اجرایی) ممکن است مجبور به جای‌گیری و تخریب میکروب‌ها در جایگاه‌هایی باشند که از جایگاه ایجاد عفونت فاصله داشته باشد. توانایی سیستم ایمنی در رفع این چالش‌ها و انجام کارهای حفاظتی بهینه، به‌سرعت و تنوع پاسخ‌های سلول‌های ایمنی و نیز به شیوه‌ای سازمان‌یابی این سلول‌ها در بافت‌های لنفوئید بستگی دارد که قابلیت مهاجرت از یک بافت به بافت دیگر را به آن‌ها می‌دهد.

در این فصل به شرح سلول‌ها و بافت‌هایی که سیستم ایمنی را می‌سازند، می‌پردازیم. در فصل سوم، در مورد الگوهای عبور و مرور لنفوسیت‌ها در سراسر بدن و سازوکارهای مهاجرت لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها بحث می‌نماییم.

سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش‌های اجتماعی دارند، عبارتند از: بیگانه‌خوارها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن و دیگر

لکوسیت‌های مختلف که وظیفه آن‌ها از بین بردن آنتی‌ژن‌ها است. این سلول‌ها در فصل یک به‌طور خلاصه معرفی شدند. در این فصل از لحاظ ریخت‌شناسی[1] و ویژگی‌های کاربردی سلول‌های بیگانه‌خوار، دیگر لکوسیت‌ها، APC ها و لنفوسیت‌ها و هم‌چنین چگونگی سازمان‌یابی این سلول‌ها در بافت‌های لنفوئید تشریح خواهد شد. شمارش برخی از انواع سلول‌های خونی در جدول ۱-۲ فهرست شده‌اند. اگرچه بیش‌تر این سلول‌ها در خون دیده می‌شوند ولی پاسخ‌های آن‌ها در برابر میکروب‌ها به‌طور معمولی در بافت‌های لنفوئید و دیگر بافت‌ها رخ می‌دهد و بنابراین ممکن است هیچ‌گونه تغییری در تعداد آن‌ها در گردش خون، یافت نگردد.

جدول ۱-۲ شمارش طبیعی سلول‌های خون

	تعداد متوسط هر میکرولیتر	محدوده طبیعی
گلبول‌های سفید (لکوسیت‌ها)	۷۴۰۰	۴۵۰۰-۱۱۰۰۰
نوتروفیل‌ها	۴۴۰۰	۱۸۰۰-۷۷۰۰
ائوزینوفیل	۲۰	۰-۴۵۰
بازوفیل‌ها	۴۰	۰-۲۰۰
لنفوسیت‌ها	۲۵۰۰	۱۰۰۰-۴۸۰۰
مونوسیت‌ها	۳۰۰	۰-۸۰۰

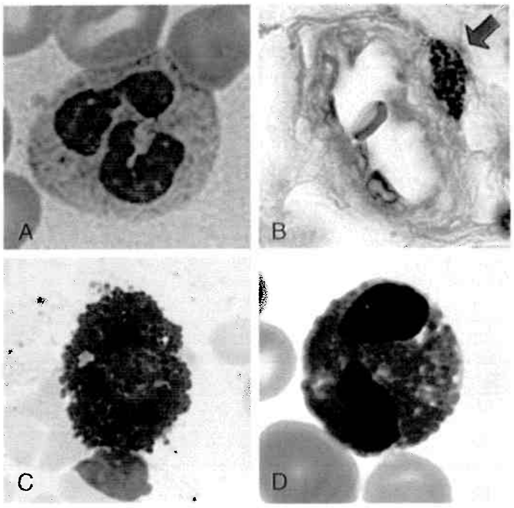
بیگانه‌خوارها

بیگانه‌خوارها، شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، سلول‌هایی هستند که وظیفه نخستین آن‌ها شناسایی، بلع و تخریب میکروب‌هاست و رهایی از بافت‌های آسیب‌دیده است. پاسخ‌های کاربردی بیگانه‌خوارها در دفاع از میزبان از مراحل پیوسته‌ای تشکیل شده است؛ این مراحل عبارتند از: فراخوانی فعال سلول‌ها به جایگاه‌های عفونت، شناسایی و فعال شدن با میکروب‌ها، بلعیدن میکروب‌ها طی روند فاگوسیتوز (بیگانه‌خواری) و سرانجام تخریب میکروب‌ها. افزون بر این، از راه تماس مستقیم و با تولید سایتوکاین‌ها، بیگانه‌خوارها با دیگر سلول‌ها به‌گونه‌ای ارتباط برقرار می‌کنند که باعث افزایش و تنظیم پاسخ‌های ایمنی می‌گردند. این فعالیت‌های اجرایی بیگانه‌خوارها نه تنها در ایمنی ذاتی اهمیت دارند (در فصل چهارم تشریح شده است)، بلکه در مراحل اجرایی برخی از پاسخ‌های ایمنی نی دارای اهمیت می‌باشند (این موضوع در فصل دهم بحث خواهد شد). به‌عنوان پیش‌درآمدی بر جزئیات هر چه بیش‌تر نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ایمنی که در فصل‌های بعدی ارائه می‌شود، در ادامه به ویژگی‌های ریخت‌شناسی این سلول‌ها و معرفی مختصر پاسخ‌های کاربردی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌پردازیم.

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها که لکوسیت‌های با هسته چند شکلی نیز نامیده می‌شوند. فراوان‌ترین گلبول‌های سفید موجود در گردش خون هستند و مراحل اولیه از پاسخ‌های التهابی را شروع می‌کنند. نوتروفیل‌های در گردش خون سلول‌های کروی هستند که ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر قطر و زوائد غشایی متعددی دارند. هسته نوتروفیل‌ها به‌صورت قطعه قطعه در ۳ تا ۵ لوبول متصل به‌هم قرار گرفته و به همین دلیل لکوسیت‌های با هسته چند شکلی[2] نامیده می‌شوند (شکل ۱A-۲). سیتوپلاسم این سلول‌ها دارای دو نوع گرانول می‌باشد. بیش‌تر گرانول‌ها که گرانول‌های اختصاصی نام دارند سرشار از آنزیم‌هایی نظیر لیزوزیم[3]، کلاژناز[4] و الاستاز[5] می‌باشند. این گرانول‌ها با رنگ‌های قلیایی یا اسیدی (به ترتیب نظیر هماتوکسیلین و ائوزین) رنگ نمی‌گیرند، بنابراین می‌توان آن‌ها را از دو نوع دیگر از گرانولوسیت‌های خون یعنی **بازوفیل‌ها** و **ائوزینوفیل‌ها** باز شناخت. گرانول‌های آزروفیلیک[6] به دیگر گرانول‌های نوتروفیلی گفته می‌شود که لیزوزوم‌هایی حاوی آنزیم‌ها و دیگر مواد ضدمیکروبی شامل دفنسین[7] و کاتلیسیدین[8] دارند و در فصل ۴ مورد بحث قرار می‌گیرند. نوتروفیل‌ها در مغز استخوان تولید می‌شوند و با بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای پیش‌ساز[9] مشترکی دارند. تولید نوتروفیل‌ها با عامل محرک رده گرانولوسیتی[10] (G-CSF) تحریک

1. Morphology
2. Polymorphonuclear
3. Lysozyme
4. Collagenase
5. Elastase
6. Azurophilic
7. Defensin
8. Cathelicidin
9. Precusor
10. Granu,ocyte colony-stimulating factor



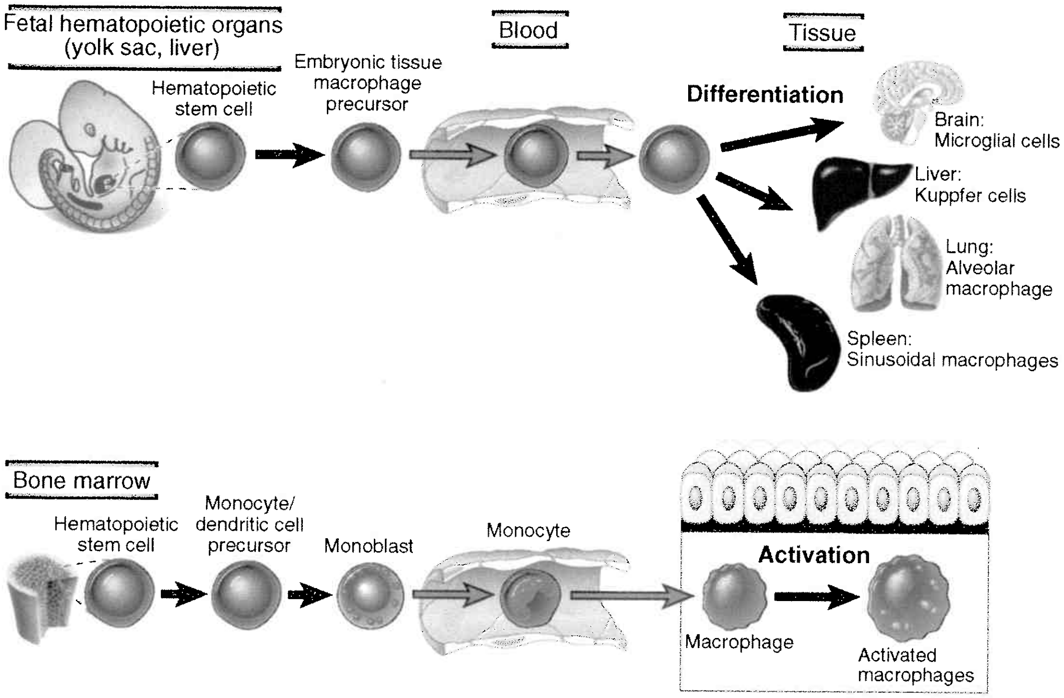
شکل ۱-۲. شکل ظاهری نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها A. تصویر میکروسکوپ نوری از نوتروفیل خون با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که نشان‌دهنده هسته لوبوله در این سلول می‌باشد، به همین دلیل این سلول‌ها لکوسیت‌های چندهسته‌ای نامیده شده و دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی اندکی هستند. **B.** تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع پوست با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که ماست سل (پیکان) را در مجاورت رگ خونی کوچک که با گلبول‌های قرمز درون مجرا قابل شناسایی است، نشان می‌دهد. گرانول‌های سیتوپلاسمی در ماست‌سل‌ها با رنگ بنفش، سرشار از هیستامین و دیگر میانجی‌هایی هستند که با تأثیر بر رگ‌های خونی مجاور موجب افزایش به درون بافت می‌شوند. **C.** تصویر میکروسکوپ نوری از بازوفیل خون با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که مشخصه آن یعنی گرانول‌های سیتوپلاسمی آبی رنگ را نشان می‌دهد. **D.** تصویر میکروسکوپ نوری از ائوزینوفیل خون با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که مشخصه آن یعنی هسته قطعه قطعه و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ را نشان می‌دهد.

می‌شود. هر فرد بالغ روزانه بیش از 10^{11} نوتروفیل تولید می‌کند که هر یک از آن‌ها به مدت چندین ساعت تا چند روز در خون گردش می‌کنند. نوتروفیل‌ها ممکن است در مدت چند ساعت پس از ورود میکروب‌ها، به جایگاه‌های عفونت مهاجرت کنند. پس از ورود به بافت‌ها، نوتروفیل‌ها به مدت ۱ تا ۲ روز کارهای اجرایی خود را انجام داده و سپس می‌میرند.

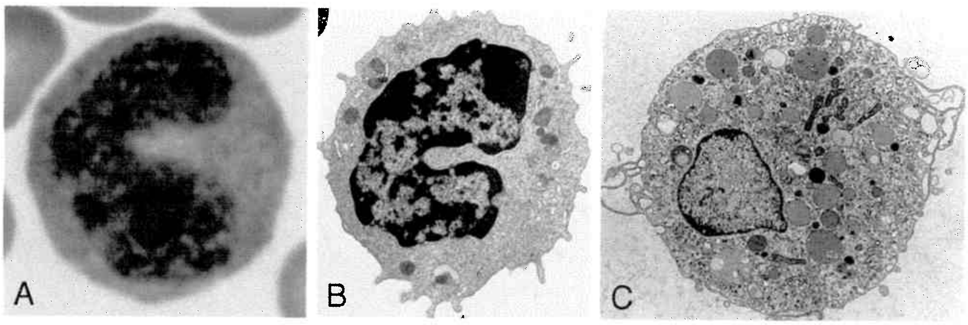
بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای

سیستم بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای شامل سلول‌های موجود در گردش خونی به نام مونوسیت‌ها و نیز سلول‌های موجود در بافتی به نام ماکروفاژها می‌باشد. ماکروفاژها که به‌طور گسترده‌ای در اعضای بافت‌های همبند پخش شده‌اند، نقش‌هایی مرکزی در ایمنی ذاتی و تطبیقی بازی می‌کنند. بسیاری از بافت‌ها مملو از ماکروفاژهایی با عمر طولانی می‌باشند که منشا آن‌ها کیسه زرده یا پیش‌سازهای کبد جنینی می‌باشد که در طی نمو جنینی به‌وجود آمده‌اند و به نظر می‌رسد براساس عضوی که در آن جای دارند، ویژگی‌های ظاهری خاصی داشته باشند (شکل ۲-۲). به‌عنوان نمونه سلول‌های کوپفر که سینوزوئیدهای کبدی را می‌پوشانند، ماکروفاژهای سینوزوئیدی در طحال، ماکروفاژهای آلوئولار در ریه و سلول‌های میکروگلیال در مغز. در افراد بالغ سلول‌های تشکیل‌دهنده رده ماکروفاژ، از سلول‌های پیش‌ساز متعهد موجود در مغز استخوان و به کمک یک پروتئین به نام عامل محرک کلونی مونوسیتی (یا ماکروفاژ) **(M-CSF)** مشتق می‌شوند (شکل ۲-۲). سپس به بافت‌ها و به‌ویژه طی واکنش‌های التهابی به آن جایگاه‌ها مهاجرت کرده و پس از بلوغ بیش‌تر به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند.

قطر مونوسیت‌ها ۱۵-۱۰ میکرومتر می‌باشد و دارای هسته لوبیایی شکل و سیتوپلاسم با گرانول‌های کوچک دارای لیزوزوم، واکوئل‌های بیگانه‌خواری و رشته‌های اسکلت سلولی می‌باشند (شکل ۳-۲). مونوسیت‌ها از لحاظ ظاهری ناهمگون (هتروژن) بوده و دارای زیرگروه‌های مختلفی هستند که براساس شاخص‌های سطحی و کارکردی قابل شناسایی می‌باشند. هم در انسان و هم در موش، بیش‌ترین تعداد مونوسیت‌ها که گهگاه مونوسیت‌های کلاسیک خوانده می‌شوند، میانجی‌های التهابی فراوانی را می‌سازند و به‌دنبال عفونت یا آسیب بافتی، به سرعت به آن جایگاه‌ها، فراخوانده می‌شوند. در انسان‌ها، این مونوسیت‌ها با بروز بسیار بالای شاخص



شکل ۲-۲. بلوغ بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای. ماکروفاژهای مقیم بافت را نشان می‌دهد که در هر بافت خاص به اشکال خاص، تمایز می‌یابند. این سلول‌ها از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده و کبد جنینی در طی زندگی جنینی، مشتق می‌شوند. مونوسیت‌ها از پیش‌سازهای رده میلوئید در مغز استخوان مشتق می‌شوند که در خون گردش نموده و هنگام واکنش‌های التهابی به درون بافت‌ها فراخوانده می‌شوند که در آنجا دچار بلوغ بیش‌تر شده و به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند. زیرگروه‌های مونوسیت موجود در خون دارای کارکردهای التهابی یا ترمیمی جداگانه می‌باشند (در شکل نشان داده نشده است).



شکل ۳-۲. شکل ظاهری بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای. A. تصویر میکروسکوپ نوری از مونوسیت در گسترش خون محیطی. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از مونوسیت خون محیطی. **C.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از ماکروفاژ بافتی فعال‌شده که در آن تعداد بی‌شماری واکوئل بیگانه‌خواری و گرانول‌های سیتوپلاسمی مشاهده می‌شود.

سطحی CD14 و عدم بروز CD16 ($CD14^{++}CD16^{-}$) قابل شناسایی بوده و در موش، زیرگروه معادل آن با بیان بالای Ly6 ($Ly6^{high}$) قابل شناسایی می‌باشد. مونوسیت‌های غیر کلاسیک که جمعیت اندکی از مونوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند، در انسان‌ها $CD14^{+}CD16^{++}$ و در موش‌ها $Ly6c^{Low}$ می‌باشد. این سلول‌ها در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده شرکت داشته و به نگهبانی از سطوح اندوتلیالی می‌پردازند. البته یک زیرگروه حد واسط نیز در انسان توصیف شده است که دارای فنوتایپ ($CD14^{++}$ $CD16^{+}$) می‌باشد. ماکروفاژهای بافتی چندین کار مهم را در ایمنی ذاتی و تطبیقی انجام می‌دهند.

- یکی از کارهای مهم ماکروفاژها در سیستم دفاعی میزبان، بلع و از بین بردن میکروب‌ها است. سازوکارهایی که برای کشتن به کار می‌رود و بعدها در فصل ۴ بحث خواهد شد، شامل تولید آنزیمی گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و نیتروژن، با خاصیت سمی برای میکروب‌ها، و هم‌چنین هضم پروتئولیتیک می‌باشد.
- ماکروفاژها افزون بر بلع میکروب‌ها، برای پاک‌سازی محل عفونت و ضدعفونی بافت آسیب‌دیده، سلول‌های مرده میزبان را می‌بلعند. به‌طور مثال، آن‌ها نوتروفیل‌های مرده را که در محل بروز عفونت مرده‌اند یا تجمع می‌یابند و در اثر ضربه یا اختلال در خون‌رسانی می‌بلعند. هم‌چنین شناسایی و بلع سلول‌های مرده ناشی از آپوپتوز[1]، پیش از آزادسازی محتویات‌شان و القای پاسخ‌های التهابی با کمک ماکروفاژها انجام می‌پذیرد. روند آپوپتوز سلول‌ها در نقش بخشی از فرآیندهای فیزیولوژیک مانند تکامل، رشد و نوسازی بافت‌های سالم در همه جای بدن و در سرتاسر عمر فرد رخ می‌دهد. این سلول‌های مرده را ماکروفاژها پاکسازی می‌کنند.
- ماکروفاژهای فعال‌شده، چندین سایتوکاین مختلف را ترشح می‌نند که با اثر بر سلول‌های پوشاننده ژن‌های خونی، موجب افزایش فراخوانی مونوسیت‌های بیش‌تر و دیگر لوکوسیت‌ها از خون به جایگاه التهابی می‌شوند. بنابراین موجب تقویت پاسخ محافظتی بر ضد میکروب‌ها می‌گردد. بعضی از سایتوکاین‌های مشتق از ماکروفاژها در فصل ۴ بحث خواهد شد.
- ماکروفاژها به‌عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و آن‌ها را فعال می‌سازند. این کار در مرحله اجرایی پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول T اهمیت دارد (بازگشت به فصل ۱۰).
- فعالیت مهم دیگر ماکروفاژها، افزایش ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده است. این عمل همراه با تحریک رشد رگ خونی جدید (یا رگ‌سازی[2]) و تولید ماده زمینه بیرون سلولی سرشار از کلاژن (یا فیبروز[3]) است که با سایتوکاین‌های خاصی که بر سلول‌های بافت‌های مختلف اثر می‌گذارند، میانجی‌گری می‌شود.

ماکروفاژها با شناسایی انواع مختلف مولکول‌های میکروبی و هم‌چنین مولکول‌های تولیدشده میزبان در پاسخ به بروز عفونت برای انجام نقش‌های اجرایی خود، فعال می‌شوند. این مولکول‌های فعال‌کننده مختلف به گیرنده‌های پیام‌رسان خاصی که در سطح یا درون ماکروفاژها قرار دارند، متصل می‌شوند. نمونه‌ای از این گیرنده‌ها، TLRها هستند که نقش حیاتی در ایمنی ذاتی دارند و به‌طور کامل در فصل ۴ تشریح خواهند شد. وقتی اپسونین‌های سطح میکروب‌ها به گیرنده‌های خود در سطح غشای پلاسمایی ماکروفاژها متصل می‌گردند، ماکروفاژها را فعال می‌کنند. اپسونین‌ها[4] موادی هستند که ذرات را برای انجام عمل بیگانه‌خواری می‌پوشانند. گیرنده‌های کمپلمان و گیرنده‌های Fc آنتی‌بادی، نمونه‌هایی از گیرنده‌های اپسونین هستند که در فصل سیزدهم بیان خواهند شد. در ایمنی تطبیقی، سایتوکاین‌های ترشح‌شده و هم‌چنین پروتئین‌های غشایی تولیدشده از لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها را فعال می‌کنند که در فصل دهم تشریح خواهد شد.

ماکروفاژها براساس نوع محرک فعال‌کننده‌ای که با آن برخورد پیدا می‌کنند، قابلیت‌های اجرایی متفاوتی را به‌دست می‌آورند. بارزترین نمونه آن پاسخ ماکروفاژها به سایتوکاین‌های مختلفی است که توسط زیرگروه‌های سلول

1. Apoptosis
2. Angiogenesis
3. Fibrosis
4. Opsonins

T ساخته می‌شوند. برخی از سایتوکاین‌ها با فعال‌سازی ماکروفاژها، آن‌ها را در کشتن میکروب‌ها کارآمدتر می‌سازند. این عمل، **فعال‌سازی کلاسیک** گفته می‌شود. بعضی دیگر از سایتوکاین‌ها موجب فعال شدن ماکروفاژها در جهت ترمیم و بهبودی بافت می‌شوند که به این نوع فعال شدن ماکروفاژ، **فعال شدن آلترناتیو (فرعی)** می‌گویند. جزئیات انواع مختلف فعال‌سازی و سایتوکاین‌های مربوطه در فصل دهم تشریح شده است. هم‌چنین احتمال دارد ماکروفاژها پس از فعال شدن با محرک‌های بیرونی مانند میکروب‌ها، اشکال ظاهری مختفی به خود بگیرند برخی سیتوپلاسم فراوان دارند که به‌علت شباهتشان به سلول‌های اپی‌تلیال پوست به آن‌ها سلول‌های اپی‌تلیوئید[1] می‌گویند. ماکروفاژهای فعال‌شده گاهی می‌توانند با ادغام یکدیگر به سلول‌های غول‌پیکر چندهسته‌ای[2] تبدیل گردند.

ماکروفاژها تا حدودی به‌سرعت نوتروفیل‌ها به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند ولی در محل التهاب بیش‌تر دوام می‌آورند. برخلاف نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها به‌طور کامل تمایز نیافته‌اند و قادرند در محل التهاب تقسیم شوند. بنابراین ماکروفاژها سلول‌های اجرایی غالب در مراحل نهایی پاسخ ایمنی ذاتی، یعنی چند روز پس از آغاز عفونت محسوب می‌گردند.

ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها سه سلول دیگر هستند که در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش دارند. هر سه نوع این سلول‌ها ویژگی مشترکی دارند و آن دارا بودن گرانول‌های سیتوپلاسمی سرشار از میانجی‌های مختلف التهابی و ضدمیکروبی است. ویژگی مشترک دیگر این سلول‌ها، به ترتیب محافظت در مقابل کرم‌ها و بروز بیماری‌های آلرژیک است که هر دو با ایجاد پاسخ‌های ایمنی ناشی از سلول‌ها مرتبط است. ویژگی‌های اصلی این سلول‌ها در این قسمت و کارکرد آن‌ها با جزئیات بیش‌تر در فصل بیستم بحث خواهد شد.

ماست سل‌ها

ماست سل‌ها سلول‌هایی با منشأ مغز استخوان هستند که در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی حضور دارند و دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی فراوان سرشار از هیستامین و دیگر میانجی‌ها می‌باشند. عامل سلول بنیادی (که لیگاند c-Kit نیز نامیده می‌شود) سایتوکاینی است که برای تکامل ماست‌سل ضروری است. در شرایط طبیعی ماست سل‌های بالغ در جریان خون یافت نمی‌شوند، ولی در بافت‌های سالم و به‌ویژه در نزدیکی رگ‌های کوچک خونی و اعصاب بیش‌تر دیده می‌شوند. سلول‌های ماست سل انسانی اشکال مختلفی دارند. هسته در این سلول‌ها گرد و سیتوپلاسم حاوی گرانول‌های غشایی می‌باشد (بازگشت به شکل ۱B-۲). گرانول‌ها حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند. ماست سل‌ها در سطح غشای پلاسمایی خود برای یک نوع آنتی‌بادی به نام IgE گیرنده دارند و به‌طور معمول پوشیده از این آنتی‌بادی‌ها هستند. اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی‌های سطح ماست سل‌ها منجر به القای مسیرهای پیام‌رسانی و در نهایت آزادسازی محتویات گرانول سیتوپلاسمی آن به فضای بیرون سلولی می‌گردد. محتویات آزادشده گرانول‌ها، شامل سایتوکاین‌ها و هیستامین، با ایجاد تغییرات در رگ‌های خونی باعث التهاب می‌گردد. ماست سل‌ها به‌عنوان پیش‌قراولان دفاعی در بافت‌ها می‌باشند که در آنجا پس از شناسایی میکروب‌ها با تولید سایتوکاین‌ها و دیگر میانجی‌ها به آن‌ها پاسخ می‌دهند و در نهایت باعث ایجاد التهاب می‌شوند. ماست سل‌ها در دفاع بر ضد کرم‌ها نقش دارند و مسئول ایجاد علایم ناشی از بیماری‌های آلرژیک نیز می‌باشند (بازگشت به فصل ۲۰).

بازوفیل‌ها

بازوفیل‌ها گرانولوسیت‌های خون با ساختمان و کارکرد بسیار مشابه ماست سل‌ها هستند. بازوفیل‌ها شبیه دیگر گرانولوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌تاز در مغز استخوان (رده‌ای متفاوت ماست سل‌ها) منشأ می‌گیرند و در آن‌جا بالغ شده و سپس به گردش خون وارد می‌شوند. بازوفیل‌ها کم‌تر از یک درصد کل لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند (بازگشت به جدول ۱-۲). اگرچه در شرایط

1. Epithelioid cells
2. Multinucleated giant cells

طبیعی در بافت‌ها حضور ندارند، اما ممکن است به بعضی از جایگاه‌های بروز التهاب فراخوانده شوند. بازوفیل‌ها، حاوی گرانول‌هایی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۱C-۲) و قادرند بسیاری از میانجی‌های شیمیایی ماست سل‌ها را بسازند. همانند ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها گیرنده‌های IgE در سطح خود دارند و به IgE فعال می‌شوند. از آن‌جا که تعداد بازوفیل‌ها در بافت‌ها اندک می‌باشد، اهمیت آن‌ها در سیستم دفاعی میزبان و واکنش‌های آلرژیک نامشخص است.

ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌های خون با گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی آنزیم هستند که افزون بر آسیب‌رسانی به دیواره سلولی انگل‌ها، قادرند به بافت‌های میزبان نیز آسیب بزنند. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها حاوی پروتئین‌های قلیایی است که به رنگ‌های اسیدی نظیر ائوزین متصل می‌شود (شکل ۱D-۲). ائوزینوفیل‌ها، همانند نوتروفیل‌ها و بازوفیل‌ها، گرانولوسیت‌هایی با منشأ مغز استخوان می‌باشند. IL-3، GM-CSF و IL-5 همگی سبب پیشبرد بلوغ ائوزینوفیل‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی می‌شوند. برخی از ائوزینوفیل‌ها، در حالت طبیعی در بافت‌های محیطی به‌خصوص پوشش مخاطی دستگاه تنفس، گوارش و ادراری ـ تناسلی یافت می‌شوند و تعداد آن‌ها در شرایط التهابی به‌دلیل فراخوانی از خون افزایش می‌یابد.

سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

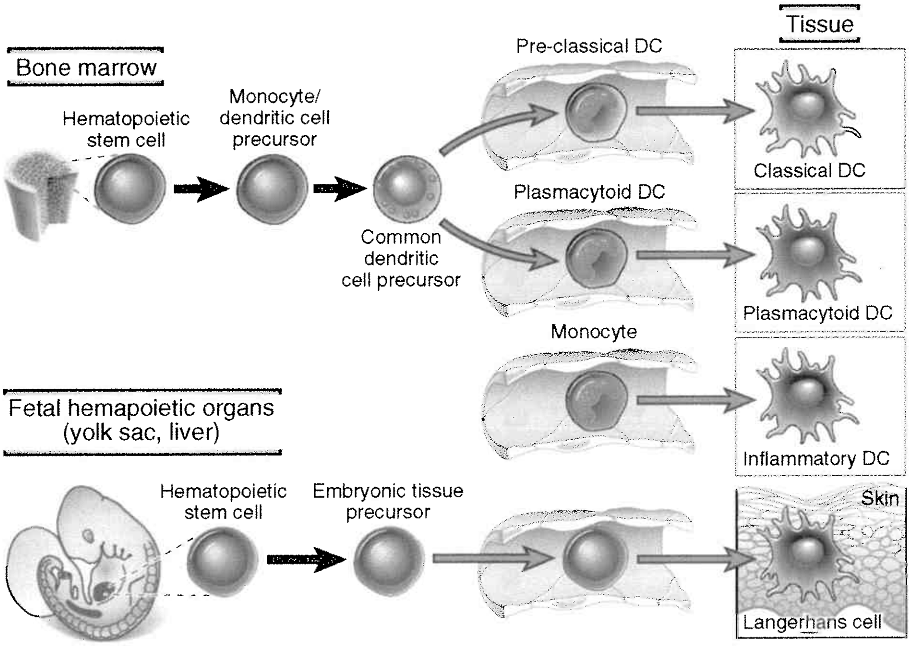
سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) جمعیت سلولی هستند که برای به‌دام انداختن میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها، عرضه آن‌ها به لنفوسیت‌ها و ایجاد پیام‌هایی که موجب تحریک تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها می‌شود، تخصص یافته‌اند. به‌طور قراردادی اصطلاح APC به‌طور معمول به سلول‌هایی گفته می‌شود که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌نمایند. نوع اصلی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که در تحریک پاسخ‌های سلول T نقش دارد، **سلول دندریتیک** می‌باشد. ماکروفاژها و سلول‌های B آنتی‌ژن را به‌ترتیب برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال به سلول‌های T عرضه می‌کنند. نوعی سلول تخصص یافته به نام سلول **دندریتیک فولیکولی**[1] (FDC)، آنتی‌ژن‌ها را طی مراحل خاصی از پاسخ‌های ایمنی هومورال به لنفوسیت‌های B عرضه می‌نماید. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن پاسخ‌های ایمنی ذاتی را به پاسخ‌های ایمنی تطبیقی مرتبط می‌سازند و بنابراین آن‌ها را می‌توان بخشی از هر دو سیستم محسوب نمود. افزون بر این مقدمه‌ای که ارائه شد، جزئیات بیش‌تر در مورد کارکرد APC ها در فصل ششم بیان خواهد شد.

سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک مهم‌ترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی هستند و نقش مهمی در ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی در عفونت‌ها و مرتبط نمودن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی دارند. آن‌ها زوائد سیتوپلاسمی بلند و قابلیت بیگانه‌خواری داشته و به‌طور گسترده در بافت‌های لنفوئید، اپی‌تلیوم مخاطی و پارانشیم اعضا یافت می‌شوند. بیش‌تر سلول‌های دندریتیک بخشی از رده میلوئید سلول‌های خونساز می‌باشند و از یک پیش‌ساز منشأ می‌گیرند که می‌تواند به مونوسیت‌ها هم تمایز یابد اما به گرانولوسیت‌ها تمایز نمی‌یابد (شکل ۴-۲). بلوغ سلول‌های دندریتیک به سایتوکاینی به نام لیگاند Flt3 است که به گیرنده تیروزین کیناز Flt3 بر روی سلول‌های پیش‌ساز متصل می‌گردد. مشابه ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک گیرنده‌هایی در سطح خود بروز می‌دهند که توانایی شناسایی مولکول‌هایی ساخته شده از میکروب‌ها را دارند. این مولکول‌ها در پستانداران ساخته نمی‌شوند. هم‌چنین سلول‌های دندریتیک با ترشح سایتوکاین‌ها به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. بیش‌تر سلول‌های **دندریتیک که کلاسیک** (یا **معمولی**) نامیده و در پوست، مخاط و پارانشیم اعضا یافت می‌شوند، با مهاجرت به گره‌های لنفاوی و عرضه کردن آنتی‌ژن‌های پروتئین برای سلول‌های T، به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. زیرگروهی از سلول‌های دندریتیک، به نام سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید[2]،

---

1. Follicular dendritic cell
2. Plasmacytoid



شکل ۴-۲. بلوغ سلول‌های دندریتیک. سلول‌های دندریتیک از سلول پیش‌ساز مشترک رده میلوئید از مغز استخوان مشتق می‌شوند و در اثر تمایز بیش‌تر به نوع گروه‌هایی تقسیم می‌شوند که مهم‌ترین آن‌ها سلول‌های دندریتیک کلاسیک و پلاسماسیتوئید می‌باشند. سلول‌های دندریتیک التهابی ممکن است از مونوسیت‌های موجود در بافت‌های ملتهب مشتق شوند و برخی سلول‌های دندریتیک مقیم بافت مانند سلول‌های لانگرهانس در پوست نیز ممکن است از پیش‌سازهای بافت جنینی به‌وجود آیند.

نخستین پاسخ‌دهنده‌های سلولی به عفونت ویروسی‌های درون سلول را شناسایی کرده و پروتئین‌های محلول با فعالیت ضدویروسی قوی به نام اینترفرون‌های نوع یک (I) تولید می‌کنند. جمعیت‌های سلول‌های دندریتیک هم‌چنین ممکن است از پیش‌سازهای دوره جنینی و به هنگام التهاب از مونوسیت‌ها مشتق شوند. نقش سلول‌های دندریتیک به‌عنوان میانجی‌های ایمنی ذاتی و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌ترتیب در فصل‌های چهارم و ششم تشریح خواهد شد.

دیگر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

افزون بر سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B نیز نقش مهمی در ارائه آنتی‌ژن در پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T کمکی $CD4^+$ دارند. ماکروفاژها در محل عفونت، آنتی‌ژن را به لنفوسیت‌های T کمکی ارائه می‌کنند. این عمل منجر به فعال‌سازی سلول T کمکی گشته و مولکول‌هایی تولید می‌گردد که در ادامه ماکروفاژها را فعال می‌کنند. این فرآیند در حذف میکروب‌هایی که بیگانه‌خوارها بلعیده‌اند ولی به‌طور کامل از بین نمی‌روند، اهمیت دارد. در این موارد، سلول‌های T به‌شدت فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تقویت می‌کنند. سلول‌های B، در گره‌های لنفاوی و طحال، آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T کمکی ارائه می‌نمایند که مرحله‌ای کلیدی در همکاری سلول‌های T کمکی با لنفوسیت‌های B در ایجاد پاسخ‌های ایمنی خونی نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی محسوب می‌گردد. این نوع فعالیت‌های ماکروفاژها و سلول‌های B به ترتیب در فصل‌های دهم و دوازدهم تشریح خواهد شد. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) سلول‌های T اجرایی $CD8^+$ هستند که توانایی شناسایی آنتی‌ژن را بر روی هر نوع سلول هسته‌دار داشته و برای از بین بردن آن فعال

می‌گردند. بنابراین، همه سلول‌های هسته‌دار به‌طور بالقوه سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن (APC) برای لنفوسیت‌های T سلول‌کش محسوب می‌گردند.

سلول‌های دندریتیک فولیکولی

سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) زواید غشایی بلند دارند و در فولیکول‌های لنفاوی، گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفوئید مخاطی یافت می‌شوند. این سلول‌ها در این نواحی در تماس با مجموعه تخصص یافته‌ای از سلول‌های B فعال‌شده، به‌نام مراکز زایا، هستند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی از پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان منشأ نگرفته‌اند و با سلول‌های دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، ارتباطی ندارند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی مجموعه آنتی‌ژنی متصل به آنتی‌بادی یا متصل به فرآورده‌های کمپلمان را به دام انداخته و این آنتی‌ژن‌ها را بر سطح خود برای شناسایی شدن به لنفوسیت‌های B عرضه می‌کنند. این امر برای گزینش آن دسته از لنفوسیت‌های B فعال‌شده که دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن هستند، دارای اهمیت می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). (بعدها خواهیم دید) که سلول‌های FDC در سازماندهی ساختارهای فولیکولی شرکت دارند.

لنفوسیت‌ها

از بین سلول‌های بدن فقط لنفوسیت‌ها، به‌عنوان سلول‌های بی‌نظیر ایمنی تطبیقی هستند که گیرنده‌های آنتی‌ژنی را به‌صورت دودمانی (کلونی) بروز می‌دهند که برای هر شاخص آنتی‌ژنی متفاوت می‌باشند. هر کلون سلول B و T گیرنده‌هایی با اختصاصیت برای تنها یک نوع آنتی‌ژن را بروز می‌دهند که از گیرنده‌های اختصاصی بارز شده در کلون‌های دیگر، متفاوت می‌باشند. بنابراین گیرنده‌های آنتی‌ژنی این لنفوسیت‌ها به‌صورت کلونی (دودمانی) توزیع شده‌اند. همان‌گونه که در این فصل و فصل‌های بعدی بیان خواهد شد، میلیون‌ها کلون لنفوسیتی در بدن وجود دارد که فرد را قادر می‌سازد تا میلیون‌ها آنتی‌ژن بیگانه را شناسایی کرده و به آن‌ها پاسخ دهد.

بر طبق چندین شواهدی که طی سال‌ها پژوهش گردآوری شده‌اند، نقش لنفوسیت‌ها در میانجی‌گری ایمنی تطبیقی اثبات شده است. از نخستین سرنخ‌هایی که از مشاهدات به‌دست آمد می‌توان به افرادی که نقص مادرزادی یا اکتسابی سیستم ایمنی دارند و دچار کاهش در تعداد لنفوسیت‌ها در خون محیطی و بافت‌های لنفوئید شده‌اند، اشاره نمود. با انجام آزمایش بر روی موش‌ها مشخص شد که ایمنی محافظتی بر ضدمیکروب‌ها با انتقال انتخابی ایمنی[1] از جانور ایمن به جانور غیرایمن فقط با انتقال لنفوسیت‌ها با فرآورده‌های ترشحی آن‌ها امکان‌پذیر است. تحریک لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن در محیط کشت باعث بروز پاسخ‌های ایمنی در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) می‌شود که مشابه ویژگی‌های پاسخ ایمنی در شرایط فیزیولوژیک بدن در یک موجود زنده (in vivo) است. پس از شناسایی لنفوسیت‌ها به‌عنوان میانجیان ایمنی ذاتی و تطبیقی، بسیاری از اکتشافات درباره انواع مختلف لنفویت‌ها، منشأ آن‌ها در مغز استخوان و تیموس و هم‌چنین پیامدهای ناشی از فقدان هر کدام از لنفوسیت‌ها به‌سرعت انجام گرفت. از میان همه یافته‌ها، مهم‌ترین آن‌ها، گیرنده‌های اختصاصی، بسیار متنوع و توزیع شده به‌صورت دودمانی است که تنها به سطح لنفوسیت‌ها پیدا می‌شود و در دیگر انواع سلولی، این گیرنده‌ها وجود ندارد. در طی سه دهه گذشته حجم گسترده‌ای از اطلاعات درباره ژن‌ها، پروتئین‌ها و کارکردهای لنفوسیت‌ها به‌دست آمد. به‌طوری که دانسته‌های ما درباره لنفوسیت‌ها بیش‌تر از هر نوع سلول دیگر در زیست‌شناسی است.

یکی از جالب‌ترین پرسش‌ها درباره لنفوسیت‌ها همواره این بوده است که چگونه گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن با چنین گنجینه گسترده‌ای، محصول تعداد اندکی از ژن‌های رمزکننده این گیرنده‌ها در ژن رده زاینده[2] (ژرم‌لاین) هستند. اکنون مشخص شدها ست که در طی مراحل تکاملی لنفوسیت‌ها، قطعاتی از DNA دچار نوترکیبی می‌شود و بدین ترتیب ژن‌های رمزدهنده گیرنده آنتی‌ژن در آن‌ها شکل می‌گیرد. نوترکیبی سوماتیک DNA منجر به تنوع فراوان در میلیون‌ها ژن رمزکننده گیرنده آنتی‌ژن سطح لنفوسیت‌ها می‌گردد. در نتیجه کلون‌های مختلف لنفوسیت با گیرنده‌های سطحی اختصاصی و متفاوت از یکدیگر به‌وجود می‌آیند (بازگشت به فصل ۸).

---

1. Adoptive transfer 2. Germ line

تعداد کل لنفوسیت‌ها در یک فرد بالغ سالم در حدود 5×10^{11} عدد است. از این تعداد در حدود ۲ درصد در خون ۴٪ در پوست، حدود ۱۰ درصد در مغز استخوان، حدود ۱۵ درصد در بافت‌های لنفوئید مخاط مجاری گوارشی و تنفسی و حدود ۶۵ درصد از اعضای لنفوئید (به‌ویژه گره‌های لنفاوی و طحال) وجود دارند. ابتدا ویژگی‌های این سلول‌ها و سپس سازمان‌دهی آن‌ها در بافت‌های لنفوئید مختلف توصیف می‌گردد.

زیرگروه لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها زیرگروه‌های متفاوتی را از نظر کارکرد و فرآورده‌های پروتئینی دارند (جدول ۲-۲). در فصل یکم گروه‌های اصلی لنفوسیت‌ها معرفی شدند (بازگشت به شکل ۵-۱). از لحاظ آن‌ها بازتابی از ناهمگونی یا کارکرد متنوعشان نمی‌باشد. نوعی از لنفوسیت‌ها به‌دلیل منشأ گرفتن آن‌ها در پرندگان از کیسه فابریسیوس، لنفوسیت B خوانده می‌شوند، این سلول‌ها آنتی‌بادی تولید می‌کند. در پستانداران از لحاظ آناتومی عضوی معادل کیسه فابریسیوس وجود ندارد و مراحل اولیه بلوغ سال‌های B در مغز استخوان طی می‌شود؛ بنابراین حرف "B" از اول واژه Bursa یا Bone marrow (مغز استخوان) گرفته شده است. دومین نوع لنفوسیت که از سلول‌های اجرایی ایمنی سلولی می‌باشد، لنفوسیت T است که پیش‌سازهای آن از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و سپس برای طی مراحل بلوغ به تیموس وارد می‌شوند. از آن‌جا که سلول‌ها در تیموس تکامل می‌یابند، لنفوسیت "T" نامیده می‌شوند. لنفوسیت‌های B و T هر کدام از زیرگروه‌هایی که از ویژگی‌های ظاهری و کارکردی متمایزی برخوردارند، تشکیل شده‌اند. زیرگروه‌های اصلی سلول‌های B، سلول‌های B فولیکولی، سلول‌های B ناحیه‌ای حاشیه‌ای[1] (مارژینال) و سلول‌های B نوع B-1 می‌باشند که هر کدام از لحاظ آناتومی در جای خاصی از بافت‌های لنفوئید قرار می‌گیرند. سلول‌های B فولیکولی، دسته‌هایی از آنتی‌بادی‌های بسیار متنوع با توزیع دودمانی گسترده‌ای را نمایان می‌کنند که هم به‌عنوان گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سطح و هم به‌عنوان مولکول‌های کلیدی ترشحی که فعالیت‌های اجرایی در ایمنی هومورال دارند، نقش دارند. در عوض، سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای و B-1 آنتی‌بادی‌هایی را می‌سازند که تنوع بسیار محدود دارند. دو زیرگروه اصلی سلول T، لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ می‌باشند. این سلول‌ها گیرنده آنتی‌ژنی به نام گیرنده آلفا بتا ($\alpha\beta$) را بارز می‌کنند. اکنون سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ را در نقش زیرگروه سوم و منحصر به فرد سلول‌های T بارزکننده گیرنده آلفا بتا: در نظر می‌گیرند که نقش آن‌ها مهار پاسخ‌های ایمنی است. افزون بر این سلول‌های NKT و نیز سلول‌های $T\gamma\delta$ دوزیرگروه دیگر از سلول‌های T می‌باشند که گیرنده‌های لنفوسیت T (TCR) را با تنوع محدود بروز داده و شبیه آنتی‌بادی‌هایی می‌باشند که توسط سلول‌های B-1 ساخته می‌شوند. نقش انواع این سلول‌های B و T در فصل‌های بعدی بحث خواهد شد.

برای تشخیص جمعیت‌های لنفوسیتی مجزا، از بروز پروتئین‌های غشایی مختلف، استفاده می‌شود (بازگشت به جدول ۲-۲). برای نمونه بیش‌تر سلول‌های T سلول‌کش پروتئین متفاوت دیگری را به نام CD8 بروز می‌دهند. از آن‌جا که این پروتئین‌ها و دیگر پروتئین‌های سطحی سبب شناسایی و افتراق (یا علامت‌گذاری) بین جمعیت‌های مختلف سلولی می‌گردند اغلب به آن‌ها شاخص گفته می‌شود. این شاخص‌ها نه تنها در تعیین گروه‌های مختلف لنفوسیتی نقش دارند بلکه نوع کارکرد سلولی که آن شاخص را بروز داده است، مشخص می‌کنند. معمول‌ترین روش برای مشخص نمودن بروز هر شاخص فنوتایپی سطحی در سلول، انجام آزمایش اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن شاخص به سلول می‌باشد. از این رو آنتی‌بادی‌ها به‌عنوان ابزار تحلیلی برای محققین و متخصصین بالینی کاربرد دارند. هزاران آنتی‌بادی مختلف به نام آنتی‌بادی تک‌دودمانی در دسترس می‌باشند که هر کدام از این آنتی‌بادی‌ها به مولکولی مشخص و به‌طور اختصاصی متصل می‌شوند و یا با پروب‌هایی (کاوش‌گرهایی[2]) نشان‌دار می‌شوند که به‌راحتی با ابزارهای مناسب در سطح سلول ردیابی گردند. آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد این مولکول‌های سطحی ساخته می‌شوند، برای شناسایی و جداکردن گروه‌های مختلف لنفوسیتی مورد

1. Marginal
2. Probes

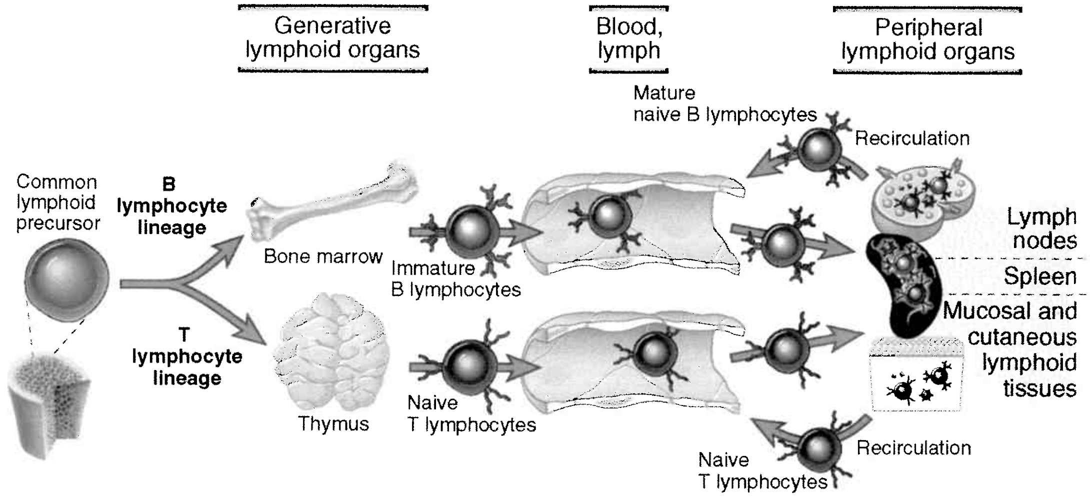
جدول ۲-۲ رده‌ها یا کلاس‌های لنفوسیتی

نوع	فعالیت‌ها	گیرنده آنتی‌ژن و اختصاصی بودن	شاخصهای انتخابی فنوتیپ خون	درصد کل لنفوسیت‌ها (انسان) خون	گره‌های لنفاوی	طحال
لنفوسیت‌های T آلفا بتا						
لنفوسیت‌های T کمکی CD_4^+	تمایز سلول B (ایمنی هومورال) فعال‌سازی ماکروفاژ (ایمنی سلولی) تحریک التهاب	دوزنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن متنوع برای مجموعه پپتید - MHC نوع II	$CD4^+$ ، $CD3^+$ ، $CD8^-$	۶۰-۳۵	۶۰-۵۰	۶۰-۵۰
لنفوسیت‌های T سلول‌کش CD_8^+	کشتن سلول‌های آلوده به ویروس یا باکتری درون سلولی؛ رد پیوند آلوگراف	دو زنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن متنوع برای مجموعه پپتید - MHC نوع I	$CD4^-$, $CD3^+$, $CD8^+$	۴۰-۱۵	۲۰-۱۵	۱۵-۱۰
سلول‌های T تنظیمی	سرکوب فعالیت دیگر سلول‌های T (تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ تحمل به خود)	دو زنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن نامعین	$CD4^+$, $CD3^+$, $CD25^+$ (شایع‌تر، ولی فنوتیپ‌های دیگر هم وجود دارند)	به‌ندرت	۱۰	۱۰
سلول‌های NKT	سرکوب یا فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی یا تطبیقی	دو زنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن محدود برای مجموعه گلیکولیپید - CDI	CD56 (گیرنده Fc برای IgG)؛ CD3	۳۰-۵	به‌ندرت	۱۰
لنفوسیت‌های T گاما دلتا	کمک کردن و سلول‌کشی (ایمنی ذاتی)	دو زنجیره ناهمسان $\gamma\delta$ اختصاصی بودن محدود برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی	CD4, $CD3^+$, و CD8 متغیر	به‌ندرت	به‌ندرت	به‌ندرت
لنفوسیت‌های B						
سلول‌های B فولیکولی	تولیدآنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	آنتی‌بادی سطح اختصاصی بودن متنوع برای همه انواع مولکول‌ها	گیرنده‌های Fc؛ نوع II MHC ؛ CD19 ، CD23	۲۰-۵	۲۵-۲۰	۴۵-۴۰
سلول‌های B حاشیه‌ای	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	Ig سطحی، اختصاصیت محدود برای یک دسته محدود از مولکول‌ها	CD27, IgM	۳-۲	۵-۳	۱۰-۷

در اکثر موارد، نسبت $CD4^+CD8^-$ به $CD8^+CD4^-$ حدود ۲ به ۱ می‌باشد.
اختصارات: IgG ،ایمونوگلوبولین G ؛ MHC ، مجموعه اصلی سازگاری بافتی

استفاده قرار می‌گیرند (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در فصل پنجم و روش‌های مورد استفاده برای شناسایی آنتی‌بادی‌های نشان‌دار در پیوست IV تشریح شده است). سیستم نام‌گذاری CD یا «خوشه تمایزی[1]» روشی یکسان و مورد قبول برای نام‌گذاری مولکول‌های سطح لنفوسیت‌ها است که معرف گروه خاصی از لنفوسیت‌ها یا مرحله تمایز آن‌ها می‌باشد. این مولکول‌های سطحی ساختار مشخصی دارند و با دسته‌ای (یا گروهی) از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی می‌شوند. بنابراین به هر مولکول سطحی با

1. Cluster of differentiation



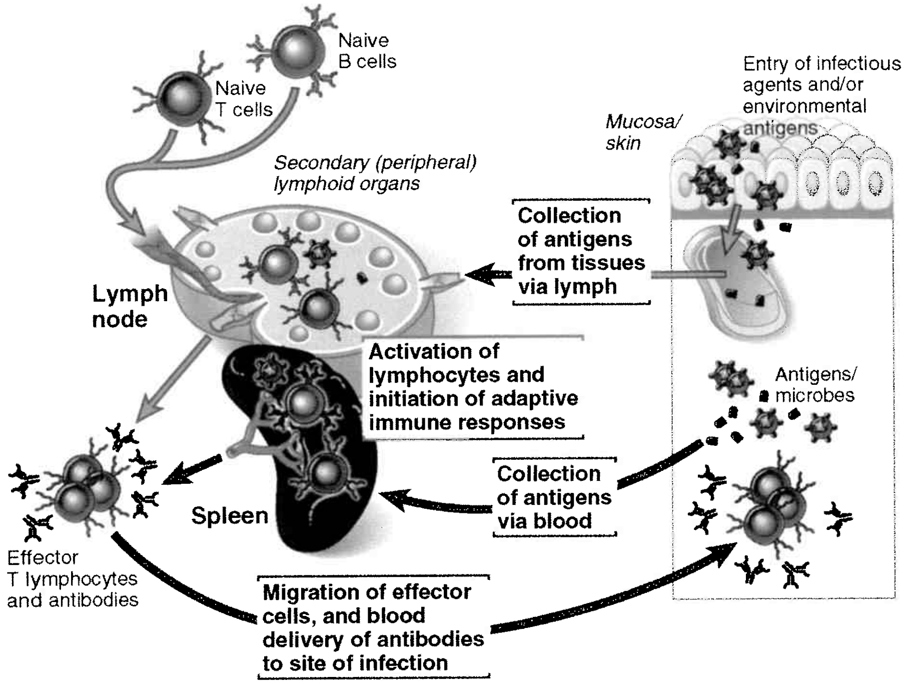
شکل ۵-۲. بلوغ لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی مغز استخوان منشأ گرفته و در اعضای لنفوئید زایاد (مغز استخوان و تیموس به ترتیب برای سلول‌های B و T) بالغ می‌شوند. سپس از طریق گردش خون به اعضای لنفوئید ثانویه (گره‌های لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفوئید ناحیه‌ای مانند بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط) می‌روند. سلول‌های T با بلوغ کامل، تیموس را ترک می‌کنند ولی از سلول‌های B نابالغ پس از ترک مغز استخوان در اعضای لنفوئید ثانویه به بلوغ کامل می‌رسند. لنفوسیت‌های مبتدی در این بافت‌های لنفوئید ثانویه به آنتی‌ژن‌های خارجی پاسخ می‌دهند و یا از راه سیستم لنفاوی دوباره به جریان خون بازگشته و به دیگر اعضای لنفوئید ثانویه انتقال می‌یابند.

ساختاری که به‌طور کامل تعریف‌شده باشد، یک شماره CD (به‌عنوان مثال CD1، CD2) اختصاص یافته است. اگرچه هدف نخست چنین طرحی، نام‌گذاری لکوسیت‌ها بود؛ اما شاخص‌های CD بر سطح همه انواع سلول‌های بدن یافت می‌شوند. جدیدترین فهرست شاخص‌های دسته تمایزی یامولکول‌های CD در پیوست III کتاخوشه تمایزی

تکامل لنفوسیت‌ها

پس از تولد، مشابه همه سلول‌های خونی، لنفوسیت‌ها نیز از سلول‌های بنیادی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. منشأگرفتن لنفوسیت‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان ابتدا با انجام آزمایش‌های پرتوتابی در مدل‌های موشی کیمرا، نشان داده شد. از آن‌جا که لنفوسیت‌ها و پیش‌سازهای آن‌ها به پرتوتابی حساس هستند، همگی بر اثر تابش اشعه گاما با دوز زیاد از بین رفتند. سلول‌های مغز استخوان در موشی از نژاد خالص تحت تابش اشعه رادیواکتیو قرارگرفت و سپس موش سلول‌های مغز استخوان یا شمار اندکی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز موشی از گونه دیگر را دریافت کرد. همه لنفوسیت‌هایی که پس از مدتی در بدن موش اشعه دیده یافت می‌شد مربوط به موش دهنده سلول‌های مغز استخوان با سلول‌های بنیادی خون‌ساز بودند. این قبیل آزمایش‌ها برای تحقیق پیرامون بلوغ لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های خونی مفید بوده است.

همه لنفوسیت‌ها برای بالغ شدن از مراحل پیچیده می‌گذرند که طی آن گیرنده‌های آنتی‌ژن خود را بارز می‌سازند و ویژگی‌های فنوتایپی و مهارت‌های کارکردی لازم را کسب می‌کنند. محل‌هایی که مراحل اصلی تکامل لنفوسیت‌ها در آن‌جا رخ می‌دهد، اعضای لنفوئید زایا نامیده می‌شود که شامل مغز استخوان و تیموس می‌باشد. مغز استخوان منشأ پیش‌سازهای همه لنفوسیت‌ها و هم‌چنین محل بلوغ سلول‌های B و تیموس محل بلوغ سلول‌های T است (شکل ۵-۲). جزئیات بیش‌تر روندهای تکامل



شکل ۶-۲. مراحل فعال‌شدن لنفوسیت. سلول‌های T مبتدی از تیموس و سلول‌های B نابالغ از مغز استخوان منشأ گرفته و به اعضای لنفوئید ثانویه شامل گره‌های لنفاوی و طحال مهاجرت می‌کنند. در مکان‌های اخیر، بلوغ سلول‌های B کامل می‌گردد. سلول‌های B و T مبتدی با آنتی‌ژن‌ها فعال‌شده و به لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند. بعضی از لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره به جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مترشحه از سلول B اجرایی در گره‌های لنفاوی، طحال و مغز استخوان (در شکل نشان داده نشده است) وارد گردش خون شده و به محل عفونت می‌روند.

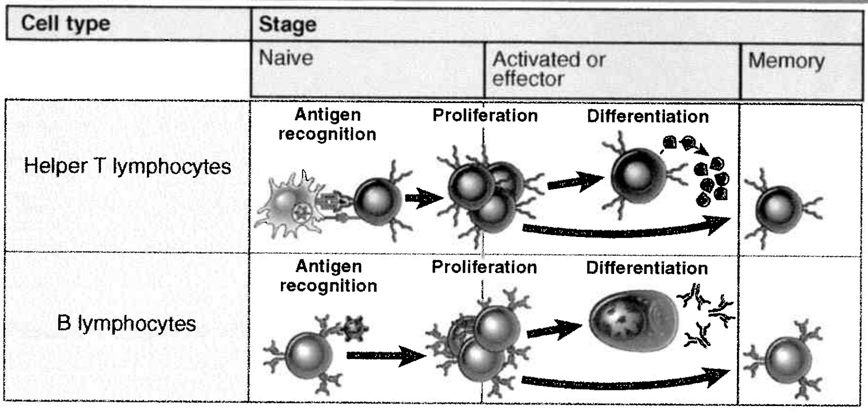
لنفوسیت B و T در فصل هشتم مورد بحث قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌های B و T بالغ، لنفوسیت‌های مبتدی[1] خوانده می‌شوند. در پی فعال شدن با آنتی‌ژن، لنفوسیت‌ها دچار تغییراتی متوالی در فنوتایپ و توانایی کارکردی خود می‌شوند.

جمعیت‌های لنفوسیتی شناسایی شده براساس سابقه برخورد با آنتی‌ژن

در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، لنفوست‌های مبتدی که از مغز استخوان یا تیموس منشأ گرفته‌اند به اعضای لنفوئید ثانویه مهاجرت می‌نمایند. لنفوسیت‌های مبتدی در این اعضا با آنتی‌ژن‌ها فعال‌شده و پس از تکثیر به سلول‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند که برخی از این سلول‌ها به بافت‌ها مهاجرت می‌نمایند (شکل ۶-۲ و جدول ۳-۲). فعال شدن لنفوسیت‌ها به‌دنبال مراحل متوالی صورت می‌گیرد. این مراحل با ساخت پروتئین‌های جدید نظیر گیرنده‌های سایتوکاینی و سایتوکاین‌ها که برای بسیاری از تغییرات بعدی ضرورت دارند، آغاز می‌شوند. سپس سلول‌های مبتدی تکثیر می‌یابند که پیامد آن افزایش اندازه کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد که موسوم به گسترش کلونی[2] می‌باشد. در بعضی عفونت‌ها تعداد سلول‌های T اختصاصی میکروب بیش از ۵۰۰۰۰ برابر و شمار سلول‌های B اختصاصی به بیش از ۵۰۰۰ برابر حالت طبیعی می‌رسد. این گسترش

1. Navie lymphoctytes 2. Clonal expansion

جدول ۳-۲ ویژگی‌های لنفوسیت‌های مبتدی، اجرایی و خاطره



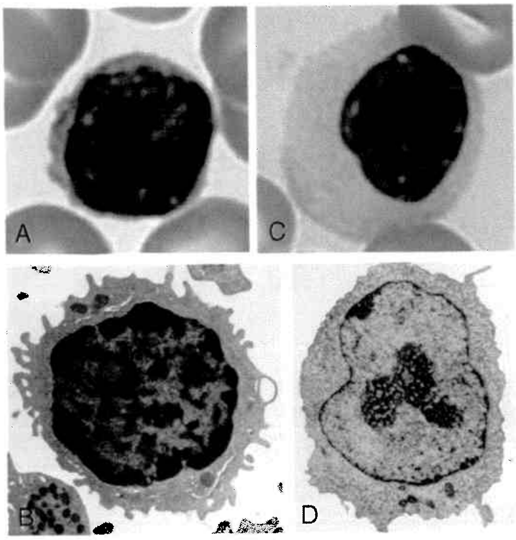
	سلول مبتدی	لنفوسیت‌های فعال‌شده یا اجرایی	لنفوسیت‌های خاطره
لنفوسیت T			
الگوی مهاجرت	بیش‌تر به گره‌های لنفوئید محیطی	بیش‌تر به بافت‌های التهابی	بیش‌تر به بافت‌های التهابی و مخاطی
فراوانی سلول‌های پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن خاص	خیلی کم	زیاد	کم
فعالیت‌های اجرایی	ندارد	ترشح سایتوکاین؛ تخریب سلولی	ندارد
چرخه سلولی	ندارد	دارد	+/-
بیان پروتئین سطحی			
IL-2R (CD25) زیاد	کم	زیاد	کم
L-selectin (CD62L)	زیاد	کم	متغیر
IL-7R (CD127)	تا حدودی زیاد	کم	زیاد
مولکول‌های چسبان: اینتگرین‌ها، CD44	کم	زیاد	زیاد
گیرنده کموکاین: CCR7	زیاد	کم	متغیر
ایزوفرم CD45 (فقط در انسان‌ها)	CD45RA	CD45RO	CD45RO (متغیر)
شکل ظاهری	کوچک: سیتوپلاسم کم	بزرگ: سیتوپلاسم بیش‌تر	کوچک
لنفوسیت B			
ایزوتایپ ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی	IgM و IgD	بیش‌تر IgG و IgA و IgE	بیش‌تر IgG و IgA و IgE
میل پیوندی ایمونوگلوبولین‌های تولید شده	به‌طور نسبی کم	در طی پاسخ ایمنی زیاد می‌شود	به‌طورنسبی زیاد
فعالیت اجرایی	ندارد	ترشح آنتی‌بادی	ندارد
شکل ظاهری	کوچک؛ سیتوپلاسم کم	بزرگ؛ سیتوپلاسم بیش‌تر؛ پلاساسل	کوچک
بیان پروتئین سطحی			
گیرنده کموکاین: CXCR5	زیاد	کم	؟
CD27	کم	زیاد	زیاد

کلونال سریع لنفوسیت‌های اختصاصی میکروب، برای همگام‌شدن لنفوسیت‌ها با توانایی میکروب‌ها در تکثیر سریع و افزایش تعداد آن‌ها لازم است. هم‌زمان با گسترش کلونال، لنفوسیت‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن به **سلول‌های اجرایی**[۱] تمایز می‌یابند. سلول‌های خاطره[۲] با عمر طولانی تمایز می‌یابند. سلول‌های خاطره مسئول پاسخ‌های سریع و افزایش یافته (یعنی پاسخ‌های ثانویه) در برخوردهای بعدی آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. بنابراین، جمعیت‌های لنفوسیتی مختلف (مبتدی، اجرایی و خاطره) در تمام نواحی بدن حضور دارند و این جمعیت‌ها را می‌توان براساس معیارهای کارکردی و فنوتایپی مختلف شناسایی نمود (جدول ۳-۲).

جزئیات فعال‌شدن و تمایز لنفوسیت و هم‌چنین کارکرد هر کدام از این جمعیت‌های لنفوسیتی در فصل‌های بعدی این کتاب بحث خواهد شد. اکنون ویژگی‌های فنوتایپی هر جمعیت بیان می‌گردد.

لنفوسیت های مبتدی

لنفوسیت‌های مبتدی، سلول‌های T یا B بالغ تمرکزیافته در اعضای لنفوئید محیطی و گردش خون هستند که هرگز با آنتی‌ژن بیگانه مواجه نشده‌اند (اصطلاح مبتدی به‌علت مواجه‌نشدن با آنتی‌ژن و بی‌تحریکی از دیدگاه ایمنی‌شناسی اشاره دارد). این سلول‌ها اگر آنتی‌ژنی را شناسایی نکنند پس از ۱ تا ۳ ماه از بین می‌روند. هر دو لنفوسیت مبتدی و خاطره که در ادامه شرح داده شده‌اند را لنفوسیت‌های در حال استراحت می‌نامند، زیرا آن‌ها به‌طور فعال تکثیر نمی‌یابند و کارکرد اجرایی نیز ندارند. لنفوسیت‌های B و T مبتدی (و خاطره) را نمی‌توان از لحاظ ریخت‌شناسی به‌سادگی از یکدیگر متمایز کرد. هر دوی این سلول‌ها در گسترش (اسمیر) خونی یا فلوسایتومتری (پیوست I) به‌عنوان لنفوسیت‌های کوچک نامیده می‌شوند. قطر لنفوسیت کوچک ۸ تا ۱۰ میکرومتر است و دارای هسته‌ای بزرگ با هتروکروماتین متراکم و یک حلقه نازک از سیتوپلاسم می‌باشد. سیتوپلاسم این سلول‌ها دارای میتوکندری، ریبوزوم و لیزوزوم بوده ولی فاقد اندامک‌های اختصاصی قابل دیدن می‌باشد (شکل ۷-۲) پیش از تحریک آنتی‌ژنی، لنفوسیت‌های مبتدی، در حالت استراحت، یا در مرحله G_0 از چرخه سلولی هستند. در



شکل ۷-۲. شکل ظاهری لنفوسیت‌ها. A. تصویر میکروسکوپ نوری لنفوسیت در گسترش (اسمیر) خون محیطی. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از لنفوسیت کوچک. **C.** تصویر میکروسکوپ نوری از لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست). **D.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست).

پاسخ به تحریک، پیش از تکثیر یافتن، آن‌ها وارد مرحله G_1 چرخه سلولی می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال‌شده بزرگ‌تر (با قطری حدود ۱۰ تا ۱۲ میکرومتر) هستند. سیتوپلاسم و اندامک‌های بیش‌تری دارند؛ آن‌ها هم‌چنین دارای مقدار RNA سیتوپلاسمی بیش‌تری می‌باشند. چنین لنفوسیت‌های فعال‌شده‌ای را لنفوسیت‌های بزرگ یا لنفوبلاست[۳] می‌نامند (بازگشت به شکل ۷-۲).

بقای لنفوسیت‌های مبتدی به دو نوع پیام بستگی دارد که یکی از آن‌ها با گیرنده‌های آنتی‌ژنی و دیگری با سایتوکاین‌ها ایجاد می‌گردد، چنین فرض شده است که گیرنده آنتی‌ژن سلول‌های B مبتدی، حتی در فقدان آنتی‌ژن، پیام‌های بقا تولید می‌کند و لنفوسیت‌های T مبتدی آنتی‌ژن‌های خودی مختلف را به‌طور ضعیف شناسایی

1. Effector cells
2. Memory cells
3. Lymphoblast

می‌کنند. این امر موجب فراهم شدن پیام‌های بقا، بدون ایجاد پیام‌های قوی‌تر برای گسترش کلون و تمایز به سلول‌های اجرایی، می‌شود. ضرورت بروز گیرنده آنتی‌ژنی برای بقای مجموعه لنفوسیت‌های مبتدی در اعضای لنفوئید محیطی با مطالعه موش‌ها مشخص گردید. در این آزمایش ژنی که گیرنده آنتی‌ژن سطح سلول‌های B یا T را رمز می‌کرد، پس از بالغ شدن لنفوسیت‌ها حذف شد. لنفوسیت‌های مبتدی بالغی که فاقد گیرنده آنتی‌ژنی در سطح خود بودند پس از ۲ تا ۳ هفته از بین رفتند.

هم‌چنین انواعی از پروتئین‌های ترشحی موسوم به سایتوکاین‌ها، برای بقای لنفوسیت‌های مبتدی ضروری هستند؛ سلول‌های T و B مبتدی به‌طور ذاتی گیرنده‌های این سایتوکاین‌ها را بارز می‌کنند. در میان این سایتوکاین‌ها، اینترلوکین -۷ (IL-7) موجب بقا و شاید تکثیر سلول‌های T مبتدی به میزان کم می‌گردد و عامل فعال‌کننده سلول B (BAFF)، که متعلق به خانواده TNF (عامل نکروز تومور)، است. نیز برای بقای سلول B مبتدی ضروری می‌باشد.

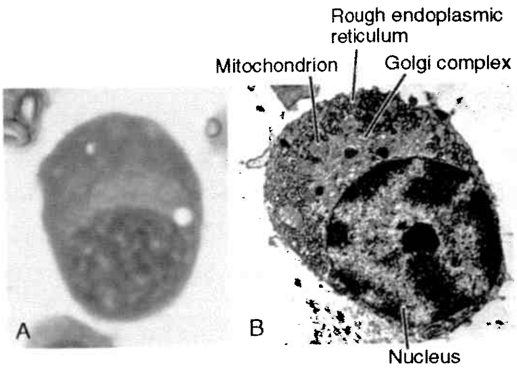
در حالت پایدار به علت توازنی که بین مرگ لنفوسیت‌های مبتدی و هم‌چنین تولید آن‌ها در اعضای لنفوئید زایا وجود دارد، تعداد این سلول‌ها به‌طور نسبی ثابت باقی می‌ماند. هرگونه کاهش لنفوسیت‌ها منجر به تکثیر جبرانی انواع باقی‌مانده در اعضای زایا و افزایش برون‌ده از این اعضا می‌گردد. برای نشان دادن توانایی جمعیت لنفوسیتی در «پرنمودن» فضای موجود می‌تواند به پدیده **تکثیر هومئوستازی**[1] اشاره نمود. اگر لنفوسیت‌های مبتدی به میزبانی که به‌علت نقص ارثی یا پرتودهی دارای کمبود لنفوسیت است (لنفوپنیک گفته می‌شود)، منتقل گردند، شروع به تکثیر نموده و شمار آن‌ها به حدی زیاد می‌شود که نزدیک به تعداد لنفوسیت‌های موجود در جاندار طبیعی خواهد رسید. این فرآیند در زمینه‌های بالینی انتقال سلول‌های بنیادی خون برای درمان برخی بدخیمی‌های خاص و بیماری‌های ژنتیکی رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد تکثیر هومئوستازی ناشی از پیام‌هایی است. این پیام‌ها شامل شناسایی ضعیف برخی از آنتی‌ژن‌های خودی و هم‌چنین سایتوکاین‌ها به‌ویژه IL-7 می‌باشد.

لنفوسیت‌های اجرایی

پس از فعال شدن لنفوسیت‌های مبتدی، آن‌ها بزرگ‌تر شده و تکثیر می‌یابند. در این حالت لنفوبلاست خوانده می‌شوند. بعضی از این سلول‌ها به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های اجرایی قادرند مولکول‌هایی تولید کنند که آنتی‌ژن‌های بیگانه را حذف می‌نمایند. لنفوسیت‌های اجرایی شامل سلول‌های T کمکی، لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) و پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌باشند. سلول‌های T کمکی که به‌طور معمول $CD4^+$ هستند، مولکول‌های سطحی نظیر لیگاند (CD154) را بارز نموده و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که با ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B برهم‌کنش داده و آن‌ها را فعال می‌نمایند. سلول‌های CTL تمایز یافته دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی پروتئین‌هایی می‌باشند که سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. هر دو نوع سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ به‌طور معمول پروتئین‌های سطحی را بارز می‌نمایند که نشان‌دهنده فعال‌شدن آن‌ها می‌باشد. از جمله این پروتئین‌های سطحی می‌توان به CD25 (بخشی از گیرنده عامل رشد سلول T یعنی IL-2) و الگوهای تغییریافته مولکول‌های چسبان (سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها که در فصل سوم بیان شده‌اند) اشاره نمود. بخش عمده‌ای از لنفوسیت‌های T اجرایی تمایز یافته عمر کوتاهی داشته و دچار خودنوسازی نمی‌شوند.

بسیاری از سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی از نظر ریخت‌شناسی در نقش **پلاسما سل** شناسایی می‌شوند که سلول‌هایی با هسته واضح و سیتوپلاسم فراوان و شبکه اندوپلاسمی خشن و متراکم و دستگاه گلژی مشخص در اطراف هسته هستند. در شبکه اندپلاسمی خشن، آنتی‌بادی‌ها (و دیگر فرآورده‌های ترشحی و غشایی) ساخته می‌شوند و در دستگاه گلژی مولکول‌های آنتی‌بادی شکل نهایی خود را به‌دست می‌آورند و برای ترشح بسته‌بندی می‌گردند (شکل ۸-۲) گمان می‌رود که نیمی (یا تعداد بیش‌تری) از mRNA پلاسما سل‌ها برای رمزدهی پروتئین‌های آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. پلاسما سل‌ها در

1. Homeotatic proliferation



شکل ۸-۲. شکل ظاهری پلاسما سل‌ها. A. تصویر میکروسکوپ نوری پلاسما سل در بافت. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از پلاسما سل.

اعضای لنفوئید و کانون‌های ایجاد پاسخ‌های ایمنی تکامل می‌یابند و سپس اغلب به مغز استخوان مهاجرت می‌کند. برخی از آن‌ها برای مدت طولانی پس از ایجاد پاسخ ایمنی و حتی پس از حذف آنتی‌ژن زنده می‌مانند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به نام پلاسمابلاست به‌ندرت در گردش خون یافت می‌شوند و احتمال دارد پیش‌سازهای پلاسماسل‌های با عمر طولانی در بافت‌ها باشند.

لنفوسیت های خاطره

سلول‌های خاطره ممکن است سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن بقا یافته و به‌صورت فعال اما خاموش یا در حالت تکثیر آهسته بدون نیاز به تحریک آنتی‌ژنی وجود داشته باشند. سلول‌های خاطره با توجه به پروتئین‌های سطحی‌شان از لنفوسیت‌های مبتدی و اجرایی تازه فعال‌شده قابل افتراق هستند. با وجود این هنوز به‌طور قطعی مشخص نیست چه پروتئین‌هایی شاخص‌های اصلی لنفوسیت‌های خاطره هستند (بازگشت به جدول ۳-۲). سلول‌های T خاطره مانند سلول‌های T مبتدی و برخلاف سلول‌های T اجرایی مقادیر زیادی از گیرنده‌های IL-7 (CD127) را بارز می‌سازند. هم‌چنین سلول‌های T خاطره مولکول‌های سطحی را بارز می‌کنند که مهاجرت آن‌ها را به جایگاه عفونت در هر مکانی از بدن تسهیل می‌نماید (در ادامه همین فصل بیان می‌شود). در انسان، اکثر سلول‌های T مبتدی ایزوفروم ۲۰۰ کیلودالتونی از نوعی مولکول سطحی به نام CD45 را بارز می‌کنند که این مولکول دارای قطعه‌ای است که از اگزونی به نام A رمزدهی می‌شود. این ایزوفرم CD45 را می‌توان با آنتی‌بادی‌های اختصاصی قطعه A شناسایی کرد بنابراین آن را CD45RA (برای «محدود بودن به A») می‌نامند. در مقابل، بیش‌تر لنفوسیت‌های T فعال‌شده و خاطره ایزوفرم ۱۸۰ کیلودالتونی CD45 را بارز می‌کنند که فاقد قطعه رمز شده از اگزون A می‌باشد. این ایزوفرم CD45 را CD45RO می‌نامند. با‌این‌حال، این روش تشخیص سلول‌های T مبتدی از خاطره کامل نیست، زیرا تبدیل جمعیت‌های $CD45RA^+$ به $CD45RO^+$ به یکدیگر اثبات شده است.

به نظر می‌آید سلول‌های T خاطره از جنبه‌های مختلف ناهمگون (هتروژن) می‌باشند. زیرگروه‌های مختلفی از آن‌ها وجود دارد که محل استقرار و ویژگی‌هایشان با یکدیگر متفاوت است. جزئیات بیش‌تر درباره سلول‌های T و B خاطره به ترتیب در فصل‌های نهم و دوازدهم تشریح خواهد شد.

ویژگی‌های متمایزکننده لنفوسیت‌های مبتدی، اجرایی و خاطره بازتابی از برنامه‌های متفاوت بروز ژن است که با عوامل رونویسی و هم‌چنین تغییرات ثابت اپی‌ژنتیک شامل متیله‌شدن DNA و تغییر وضعیت کروماتین تنظیم می‌گردد. در حال حاضر درک ما از این عوامل مولکولی تعیین‌کننده فنوتایپ لنفوسیت بالغ، ناقص و در مراحل ابتدایی است. به‌عنوان مثال، عامل رونویسی به نام عامل دوم شبه کروپل[1] (KLF-2) برای حفظ فنوتایپ سلول T مبتدی ضروری است. هم‌چنین فنوتایپ انواع مختلف سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ از لحاظ نوع فعالیت به نام سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 به‌ترتیب به عوامل رونویسی T-bet، GATA-3 و RORγT و هم‌چنین به تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژن سایتوکاین‌ها مربوط می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰).

برای حفظ فنوتایپ سلول‌های T و B خاطره دیگر عوامل رونویسی نیز لازم است. شناخت ما از شاخص‌های

1. Krupple-lije factor 2

مولکولی بارز شده در جهت تعیین فنوتیپ لنفوسیت‌ها ناقص و رو به رشد می‌باشد.

سلول‌های لنفوئید ذاتی

سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs) شامل چندین زیرگروه از سلول‌های مشتق از مغز استخوان می‌باشند که مرتبط با سلول‌های لنفوئید بوده و از لحاظ ریخت‌شناسی و کارهای اجرایی بیش‌تر سلول‌های T می‌باشند اما گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T را ندارند. از کارکردهای اساسی سلول‌های ILC ایجاد پاسخ اولیه در برابر عوامل بیماری‌زای عفونی، شناسایی سلول‌های دچار استرس شده و آسیب‌دیده میزبان و کمک به از بین بردن این سلول‌ها و در نهایت جهت دادن به ماهیت پاسخ ایمنی تطبیقی است که در پی این پاسخ‌ها ایجاد می‌شود.

نخستین و بهترین سلول‌های لنفوئید ذاتی شناخته شده، سلول‌های کشنده ذاتی (NK) می‌باشند که سایتوکاین IFN-γ را ترشح کرده و سلول‌های آلوده و یا آسیب‌دیده را از بین می‌برند. هم‌چنان‌که گفته شد سلول‌های NK، IFN-γ ترشح می‌کنند و یک سایتوکاین می‌باشد که هم‌چنین از سلول‌های T_H7 (زیرگروهی از سلول‌های T کمکی اجرایی) نیز ترشح می‌شود. ما در فصل چهار با جزئیات بیش‌تر به توصیف سلول‌های NK می‌پردازیم.

در زیرگروه‌های سلول‌های لنفوئید ذاتی سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که از زیرگروه‌های خاصی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ ساخته می‌شوند و عبارتند از: IL-5، IL-13، IL-17 و IL-22. کارکردهای این سایتوکاین‌ها در فصل ۱۰ و هنگامی که کارکردهای سلول‌های $CD4^+$ T شرح داده شود، بیش‌تر توصیف می‌شود. سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید زیرگروهی از سلول‌های لنفوئید ذاتی هستند که سایتوکاین‌های لنفوتوکسین و TNF را ساخته و برای شکل‌گیری و سازماندهی بافت‌های لنفوئیدی ثانویه ضروری می‌باشد. بعدها در همین فصل بیش‌تر به آن‌ها می‌پردازیم.

آناتومی و فعالیت‌های بافت‌های لنفوئید

برای بهینه‌سازی برهم‌کنش‌های سلولی در مراحل شناسایی و فعال شدن لنفوسیت در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در بافت‌ها و اعضای لنفوئید مشخص که همان محل نقل و انتقال و تمرکز آنتی‌ژن‌های خارجی است. مستقر و متمرکز شده‌اند. در فصل سوم خواهید خواند که این تمرکز ثابت و دائمی نیست، بلکه بسیاری از لنفوسیت‌ها به‌طور مداوم در خون و بافت‌ها جابجا می‌شوند.

بافت‌های لنفوئید در هرگروه اعضای زایا یا اعضای لنفوئید اولیه یا مرکزی اعضای لنفوئید زایا مکان‌هایی هستند که در آن‌جا لنفوسیت‌ها برای نخستین‌بار گیرنده‌های آنتی‌ژنی را در سطح خود بارز می‌سازند و بلوغ ریخت‌شناختی و کارکردی خود را به‌دست می‌آورند. اعضای لنفوئید محیطی، محل آغاز پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های بیگانه و تمایز آن‌ها می‌باشند (بازگشت به شکل ۵-۲). اعضای لنفوئید زایا در پستانداران بالغ عبارتند از مغز استخوان و تیموس که به ترتیب خاستگاه سلول‌های B و سلول‌های T می‌باشند. لنفوسیت‌های B پس از طی برخی از مراحل بلوغ در مغز استخوان وارد گردش خون شده و برای رسیدن به بلوغ کامل در اعضای لنفوئید محیطی شامل طحال و گره‌های لنفاوی مستقر می‌گردند. لنفوسیت‌های T به‌طور کامل در تیموس بالغ می‌شوند و از طریق گردش خون وارد اعضای لنفوئید محیطی و بافت‌ها شده و در آن‌جا مستقر می‌گردند. تأمین فاکتورهای رشد و دیگر پیام‌های مولکولی برای بلوغ لنفوسیت‌ها و ارائه آنتی‌ژن‌های خودی برای شناسایی و انتخاب لنفوسیت‌های در حال بلوغ، دو فعالیت مهم اعضای زایا می‌باشد (بازگشت به فصل ۸). اعضای لنفوئید محیطی شامل گره‌های لنفاوی، طحال، سیستم ایمنی وابسته به پوست (جلد) و سیستم ایمنی مخاطی می‌باشند. افزون بر این توده‌های لنفوسیتی با حدود نامشخص در بافت‌های همبند و به‌طور تقریبی همه اعضای بدن وجود دارند. همه اعضای لنفوئید محیطی اعمال مشترکی انجام می‌دهند. از آن جمله، دریافت آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌دهی لنفوسیت‌های مبتدی به نقطه‌ای مشخص است که موجب آغاز ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و تفکیک لنفوسیت‌های B و T می‌گردد. فقط در شرایط خاص که نیاز به برهم‌کنش این دو نوع لنفوسیت است، تفکیکی صورت نمی‌پذیرد.

مغز استخوان[1]

مغز استخوان در افراد بالغ محل تولید اکثر سلول‌های خونی بالغ شامل گلبول‌های قرمز، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها و هم‌چنین محل وقایع اولیه روند بلوغ لنفوسیت‌های B می‌باشد. در طی زندگی جنینی، تولید همه سلول‌های خونی، به نام **خون‌سازی**[2] (شکل ۹-۲)، ابتدا از جزایر خونی کیسه زرده و بافت مزانشیمی اطراف آئورت آغاز شده و سپس بین ماه‌های سوم و چهارم بارداری در کبد صورت می‌گیرد. به‌تدریج این فرآیند دوباره به مغز استخوان واگذار می‌شود. در هنگام تولد، خون‌سازی به‌طور عمده در استخوان‌های اسکلتی به‌ویژه مغز استخوان‌های پهن رخ می‌دهد. بنابراین در سن بلوغ، خون‌سازی بیش‌تر در استخوان جناغ، مهره‌ها، استخوان‌های ایلیاک و دنده‌ها انجام می‌گیرد. مغز قرمز استخوان که در این استخوان‌ها یافت می‌شود، داربستی اسفنجی شکل است که در لابه‌لای بافت استخوانی طویل قرار دارد. فضای داربست با شبکه متراکم سینوس‌های رگی که آستری از سلول‌های اندوتلیال داشته و به غشای پایه منقطع اتصال دارند، پر شده است. در خارج از سینوس‌های رگی گروهی از پیش‌سازهای سلول‌های خونی در مراحل مختلف رشد به همراه سلول‌های چربی بالغ قرار دارند. سلول‌های پیش‌ساز خونی بالغ می‌شوند و از طریق غشای پایه سینوس‌های رگی و از بین سلول‌های اندوتلیال خارج می‌شوند و به گردش خون می‌پیوندند. هنگامی که مغز استخوان آسیب می‌بیند و یا نیاز به تولید سلول‌های خونی زیاد می‌شود، کبد و طحال در نقش مکان‌هایی برای خون‌سازی خارج از مغز استخوان وارد عمل می‌شوند.

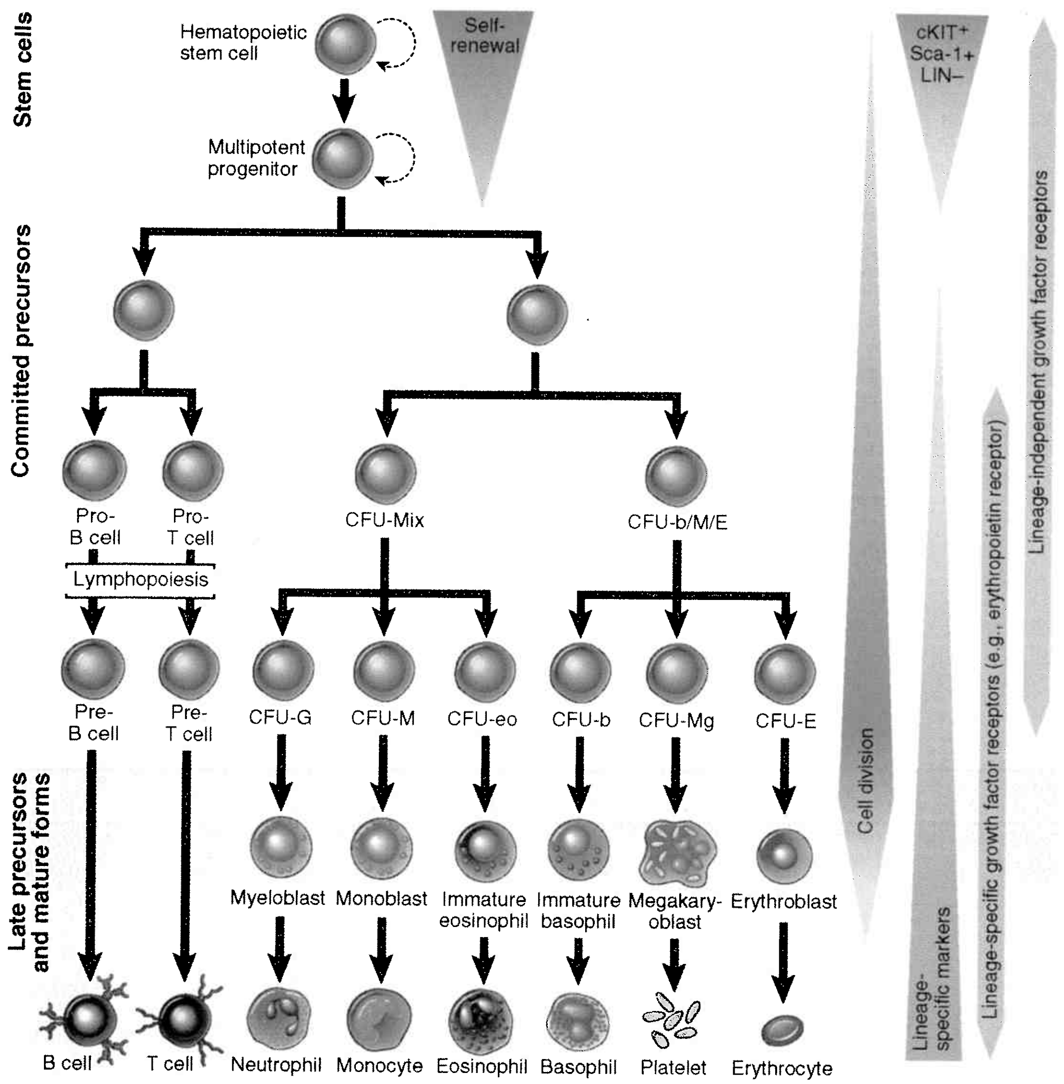
منشأ همه سلول‌های خونی، سلول بنیادی خون‌ساز[3] (HSC) است که در مغز استخوان به گلبول قرمز، گرانولوسیت، مونوسیت، سلول دندریتیک، پلاکت، لنفوسیت‌های B و T و سلول NK تبدیل می‌گردد (بازگشت به شکل ۹-۲). این سلول چندتوانه[4] است، بدین معنی که قابلیت ایجاد همه انواع سلول‌های بالغ خون را دارد. هم‌چنین سلول بنیادی خون‌ساز، خودنوساز است زیرا پس از هر تقسیم، حداقل یکی از سلول‌های دختری ویژگی‌های هر سلول بنیادی را حفظ می‌کند و دیگری به رده خاص سلولی تمایز می‌یابد (این حالت تقسیم ناقرینه نامیده می‌شود) سلول بنیادی خون‌ساز فاقد شاخص‌های سطحی سلول‌های تمایز یافته خونی می‌باشد. اما دو نوع پروتئین با نام‌های CD34 و c-Kit در سطح خود بروز می‌دهد HSCها در مغز استخوان در محل‌های خاص میکروسکوپی نگهداری می‌شوند. در این نقاط سلول‌های استرومال غیرخون‌ساز پیام‌های وابسته به تمایز نزدیک و عوامل محلول لازم برای تقسیم خودسازی HSCها را تأمین می‌کنند.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز به دو نوع سلول چندتوانه پیش‌ساز تبدیل می‌شوند. یکی از آن‌ها سلول‌های لنفوئید و برخی از سلول‌های میلوئید را می‌سازد. و نوع دوم، دیگر سلول‌های رده میلوئید، گلبول‌های قرمز (اریتروسیت) و پلاکت‌ها را می‌سازد. پیش تاز مشترک لنفوئید و میلوئید، پیش‌سازهای متعهد سلول T، سلول B و یا رده سلول‌های لنفوئید ذاتی و هم‌چنین برخی از سلول‌های رده میلوئید را می‌سازد.

پیش‌تازهای مشترک میلوئید ـ مگاکاریوسیت ـ اریتروئید، پیش‌سازهای متعهد یکی از رده‌های ارتیروئید، مگاکاریوسیت، گرانولوسیت و مونوسیت تبدیل شده و در نهایت به ترتیب به گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها) و مونوسیت‌های بالغ تکامل می‌یابند. اکثر سلول‌های دندریتیک از رده مونوسیتی تکامل می‌یابند.

سایتوکاین‌ها، تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز در مغز استخوان را تحریک می‌کنند (بازگشت به شکل ۹-۲). به‌دلیل توانایی سایتوکاین‌ها در تحریک رشد و تکامل انواع کلونی‌های لکوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز از سلول‌های بنیادی، به بسیاری از این سایتوکاین‌ها، **عوامل محرک کلونی** می‌گویند. سایتوکاین‌های کارآمد در خون‌سازی از سلول‌های استرومال و ماکروفاژهای مغز استخوان ترشح می‌شوند، بنابراین در مغز استخوان محیطی موضعی مساعدی برای خون‌سازی فراهم می‌گردد. هم‌چنین ترشح این سایتوکاین‌ها از لنفوسیت‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن، ماکروفاژهای تحریک‌شده با

1. Bone marrow
2. Hematopoiesis
3. Hematopoietic stem cell
4. Pluripotent



شکل ۹-۲. خون‌سازی. تکامل رده‌های مختلف سلول‌های خونی در این «درخت خون‌سازی» به تصویر کشیده شده است. هم‌چنین سایتوکاین‌های اصلی که عامل بلوغ این رده‌ها هستند در جدول ۴-۲ نمایش داده شده‌اند. تکامل لنفوسیت‌ها با ایجاد پیش‌ساز مشترک لنفوئیدی در ادامه این فصل و در شکل ۲-۸ تشریح شده است. بیش‌تر سلول‌های دندریتیک نیز از همان پیش‌ساز مشترک میلوئید که مونوسیت‌ها را می‌سازد (نشان داده نشده است)، مشتق می‌شوند. ماست‌سل‌ها، سلول‌های NK و دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی (نشان داده نشده است) نیز از پیش‌تازهای متعهد مغز استخوان منشأ می‌گیرند.

سایتوکاین یا میکروب، سازوکارهای نوسازی لکوسیتی را برای جایگزینی لکوسیت‌های مصرف‌شده در طی واکنش‌های ایمنی و التهابی فعال می‌کند. اسامی و ویژگی‌های سایتوکاین‌های اصلی کارآمد در خون‌سازی در جدول ۴-۲ نشان داده شده است.

افزون بر سلول‌های خودنوساز بنیادی و دودمان‌های

جدول ۴-۲ سایتوکاین‌های خون‌ساز

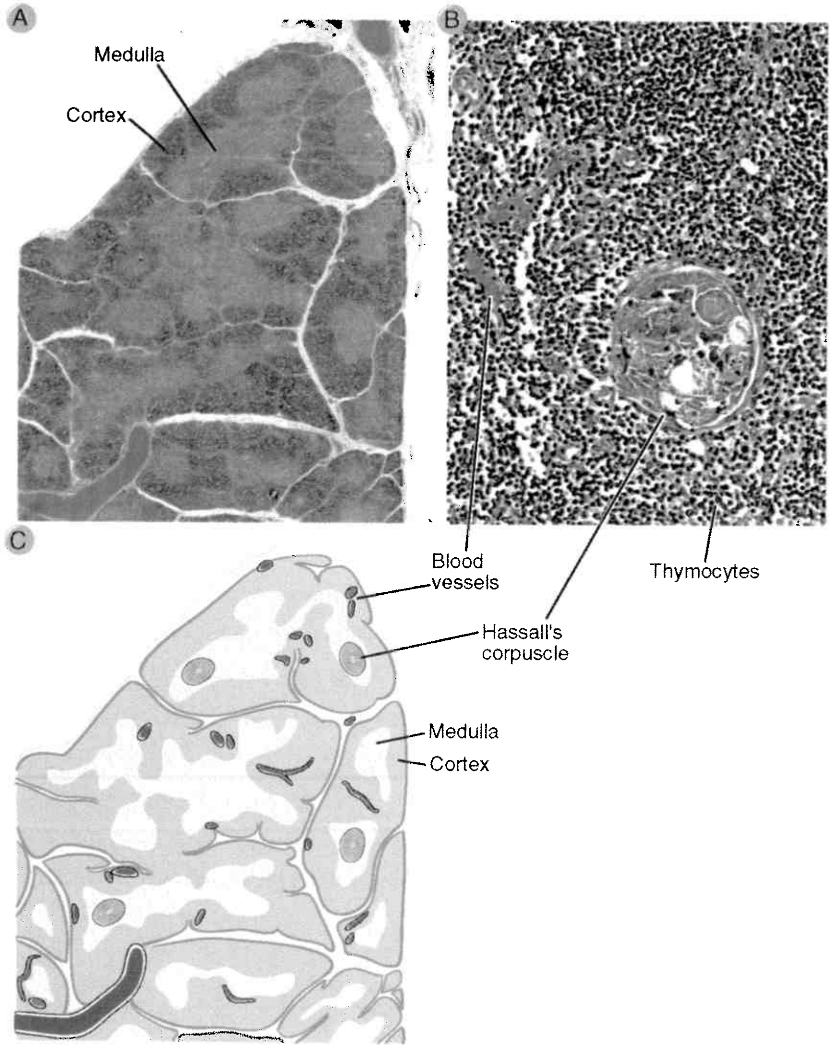
سایتوکاین	وزن مولکولی	منابع سلولی عمده	اهداف سلولی عمده	جمعیت‌های سلولی القاشده عمده
عامل سلول بنیادی (لیگاند c-Kit)	۲۴kD	سلول‌های استرومال مغز استخوان	سلول‌های بنیادی خون‌ساز	همه جمعیت‌های سلولی
اینترلوکین ۷ (IL-7)	۲۵kD	فیبروبلاست‌ها و سلول‌های استرومال مغز استخوان	پیش‌تازهای نابالغ لنفوئیدی	لنفوسیت‌های T
اینترلوکین ۳ (IL-3)	۲۰-۲۶kD	سلول‌های T	پیش‌تازهای نابالغ	همه جمعیت‌های سلولی
عامل محرک کلونی گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (GM-CSF)	۱۸-۲۲kD	سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها	پیش‌تازهای نابالغ و متعهد میلوئیدی، ماکروفاژهای بالغ	گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها، فعال‌سازی ماکروفاژ
عامل محرک کلونی مونوسیتی (M-CSF)	دو زنجیره ۹۰kD-۷۰ با زیرواحدهای ۴۰kD	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مغز استخوان و فیبروبلاست‌ها	پیش‌تازهای متعهد	مونوسیت‌ها
عامل محرک کلونی گرانولوسیتی (G-CSF)	۱۹kD	ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال	پیش‌تازهای متعهد گرانولوسیتی	گرانولوسیت‌ها
لیگاند Flt-3	3.kD	سلول‌های زمینه‌ای مغز استخوان	سلول‌های بنیادی مغز استخوان، پیش‌تازهای سلول‌های دندریتیک و سلول B	سلول‌های دندریتیک کلاسیک و پلاسماسیتوئید و سلول‌های B

تکامل یافته آن‌ها در مغز استخوان، تعدادی پلاسماسل ترشح‌کننده آنتی‌بادی نیز موجود می‌باشد. این سلول‌ها، لنفوسیت‌های B هستند که در اعضای لنفوئید پس از مواجهه با آنتی‌ژن به پلاسماسل تبدیل شده و به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند. پلاسماسل‌ها در محل اخیر ممکن است برای سال‌ها زنده باقی بمانند و به‌طور پیوسته آنتی‌بادی تولیدکننده مغز استخوان هم‌چنین دارای سلول‌های B فولیکولی می‌باشد که پیوسته در گردش باشند و ممکن است به میکروب‌های خونی پاسخ دهند. افزون بر این برخی از لنفوسیت‌های T خاطره با عمر طولانی نیز به مغز استخوان مهاجرت نموده و در آن‌جا مستقر شوند.

تیموس

تیموس محل بالغ شدن لنفوسیت‌های T است. این عضو دو لوب دارد که در قسمت قدامی قفسه سینه جای دارند. هر لوب تیموس با تیغه‌های فیبری به چندین لوبول تقسیم می‌شود و هر لوبول نیز دارای بخش قشری[1] و مرکزی[2] است (شکل ۱۰-۲). بخش قشری حاوی مجموعه متراکمی از لنفوسیت‌های T می‌باشد و در ناحیه مرکزی که در رنگ‌آمیزی روشن‌تر دیده می‌شود، لنفوسیت‌ها به‌طور پراکنده قرار گرفته‌اند. ماکروفاژهای مشتق از مغز استخوان و سلول‌های دندریتیک به‌طور تقریبی همگی در بخش مرکزی تیموس یافت می‌شوند. هم‌چنین سلول‌های اپی‌تلیال که سیتوپلاسم فراوان و منشأ غیرلنفاوی دارند، از سلول‌هایی هستند که در سراسر تیموس پراکنده‌اند. IL-7 که در مراحل اولیه برای ایجاد سلول T لازم است، از **سلول‌های اپی‌تلیال قشری** تیموس تولید می‌گردد. زیرگروه‌های جدایی از این سلول‌های اپی‌تلیال به نام **سلول‌های اپی‌تلیال مرکزی تیموس** (بیش‌تر به اختصار TMEC گفته می‌شوند) فقط در ناحیه مرکزی تیموس یافت می‌شوند. این سلول‌ها نقش ویژه‌ای در ارائه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T در حال رشد دارند و باعث حذف

1. Cortex
2. Medullary



شکل ۱۰-۲. شکل ظاهری تیموس. A. تصویر میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی کم از یک لوب تیموس که در آن بخش قشری (کورتکس) و مرکزی (مدولا) نشان داده شده است. قشر خارجی با رنگ آبی تیره و مدولای درون با رنگ آبی روشن مشخص می‌باشند. B. تصویر میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی زیاد از مدولای تیموس. سلول‌های کوچک متعدد با رنگ آبی همان سلول‌های در حال تکامل هستند که تیموسیت نامیده می‌شوند و ساختار صورتی بزرگ‌تر جسم هاسال است که مشخصه منحصر به فرد مدولای تیموس می‌باشد، اما کارکرد آن به‌طور کامل مشخص نشده است. C. نمای شماتیک از تیموس که بخشی از یک لوب را که با تیغه‌های فیبری به لوبول‌های متعددی تقسیم شده است، نشان می‌دهد.

آن‌ها می‌شوند. این نوعی سازوکارها تحمل سیستم ایمنی نسبت به خود است که جزئیات آن در فصل پانزدهم مورد بحث قرار می‌گیرد در بخش مرکزی تیموس ساختارهای ویژه‌ای به نام اجسام هاسال وجود دارد که از حلقه‌های به هم فشرده سلول‌های مرده باشند. در تیموس رگ‌های خونی زیادی وجود دارد و هم‌چنین دارای رگ‌های لنفاوی وابران برای تخلیه به گره‌های لنفاوی قفسه‌سینه است. تیموس در دوران جنینی طی تکامل قفسه‌سینه و گردن، از به درون

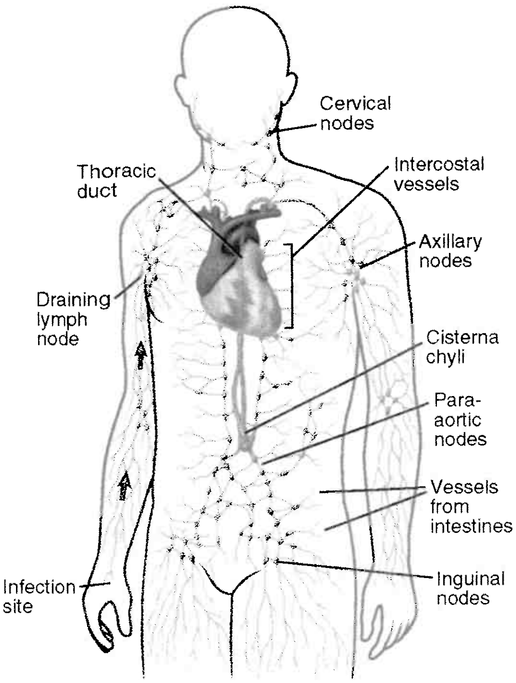
کشیده شدن اکتودرم در شکاف‌های حلقی ایجاد می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و پیش‌سازهای لنفوسیتی از مغز استخوان مشتق می‌شود.

افراد مبتلا به سندرم دی‌جرج[1] به‌علت جهش در ژنی که برای تکامل تیموس ضروری است، دچار کمبود لنفوسیت‌های T هستند (بازگشت به فصل ۲۱). در موش «برهنه»[2] که به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات ایمونولوژیک استفاده می‌شود، جهش در ژن سازنده یکی از عوامل رونویسی از DNA باعث اختلال در تمایز و شکل‌گیری انواع خاصی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود که برای تکامل طبیعی تیموس و فولیکول‌های مو، ضروری هستند؛ بنابراین، این موش‌ها سلول T و مو ندارند.

لنفوسیت‌های تیموس را **تیموسیت**[3] می‌نامند. این سلول‌ها، لنفوسیت‌های T هستند که در مراحل مختلف بلوغ قرار دارند. بیش‌تر سلول‌های نابالغ به تیموس وارد شده و در ناحیه قشری (کورتکس) بلوغ خود را آغاز می‌کنند. هم‌چنان‌که تیموسیت‌ها بالغ می‌شوند به سمت ناحیه مرکزی (مدولا) مهاجرت می‌کنند، بنابراین قسمت مرکزی تیموس بیش‌تر حاوی لنفوسیت‌های T بالغ است. فقط لنفوسیت‌های T بالغ می‌توانند تیموس را ترک و وارد جریان خون یا بافت‌های لنفوئید محیطی گردند. جزئیات روند بلوغ تیموسیت‌ها در فصل هشتم بیان خواهد شد.

سیستم لنفاوی

سیستم لنفاوی از رگ‌های ویژه تشکیل شده است. این رگ‌ها مایع بافتی را به گره‌های لنفاوی و از آن‌جا به خون انتقال می‌دهند. این عمل برای هومئوستاز مایع بافتی و بروز پاسخ‌های ایمنی ضروری است (شکل ۱۱-۲). مایع میان‌بافتی به‌طور پیوسته در همه بافت‌ها ایجاد می‌گردد. آسیب بافتی یا بروز عفونت، به‌شدت سبب افزایش میزان موضعی این مایع می‌گردد. پوست، پوشش‌های دیگر بدن و اعضای پارانشیمی، مویرگ‌های لنفاوی فراوانی دارند که مایع میان‌بافتی تراوش یافته از پلاسما را جذب می‌کنند. مویرگ‌های لنفاوی کانال‌های رگی با انتهای بسته هستند که با سلول‌های پوششی چندلایه از درون پوشیده شده‌اند. این مویرگ‌ها فاقد اتصالات محکم بین سلول‌های غشای پایه مشابه آن‌چه که در رگ‌های خونی دیده می‌شود، می‌باشند.



شکل ۱۱-۲. سیستم لنفاوی. در این شکل، رگ‌های لنفاوی اصلی که به بزرگ سیاهرگ زیرین (و بزرگ سیاهرگ زبرین که در شکل نشان داده نشده است) می‌پیوندند و مجموعه گره‌های لنفاوی نشان داده شده است. آنتی‌ژن‌ها در جایگاه عفونت به دام افتاده و به گره‌های لنفی موضعی انتقال داده می‌شوند و پاسخ ایمنی در آن‌جا آغاز می‌گردد.

مویرگ‌های لنفاوی انتهایی به مایع میان‌بافتی اجازه ورود به درون رگ می‌دهند، از طرفی دیگر پوشش چندلایه سلول‌های اندوتلیال و هم‌چنین دریچه‌های یک‌سویه در درون فضای رگ مانع جریان رو به عقب مایع می‌گردد. به این مایع جذب‌شده **لنف**[4] می‌گویند که در رگ‌های لنفاوی به جریان می‌افتد. در اثر انقباض سلول‌های عضلات صاف پیرامون رگ و فشار ناشی از حرکت بافت‌های عضلانی ـ اسکلتی، لنف به درون رگ‌های لنفاوی بزرگ‌تر می‌ریزد.

1. DiGeorge syndrome
2. Nude mouse
3. Thymocyte cells
4. Lymph

رگ‌های لنفاوی که لنف را به گره‌های لنفاوی می‌برند، رگ‌های لنفاوی آوران[1] و رگ‌هایی که لنف را از گره‌های لنفاوی خارج می‌کنند. وابران[2] نام دارند. از آن‌جا که گره‌های لنفاوی به‌صورت پشت سر هم در مسیر رگ‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند، رگی که برای یک گره وابران تلقی می‌شود، احتمال دارد برای گره دیگری آوران باشد. رگ‌های وابران سرانجام به یک رگ لنفاوی بزرگ با نام مجرای سینه‌ای[3] می‌ریزند. لنفی که وارد مجرای صدری می‌شود، در نهایت به بزرگ سیاهرگ زبرین[4] می‌ریزد. سپس لنف قسمت راست بالای تنه، بازوی راست و سمت راست سر به مجرای لنفاوی راست و از آن‌جا به بزرگ سیاهرگ زبرین می‌ریزد. روزانه حدود ۲ لیتر لنف به‌طور طبیعی به گردش خون باز می‌گردد و اختلال سیستم لنفاوی به‌سرعت باعث تورم بافتی می‌شود.

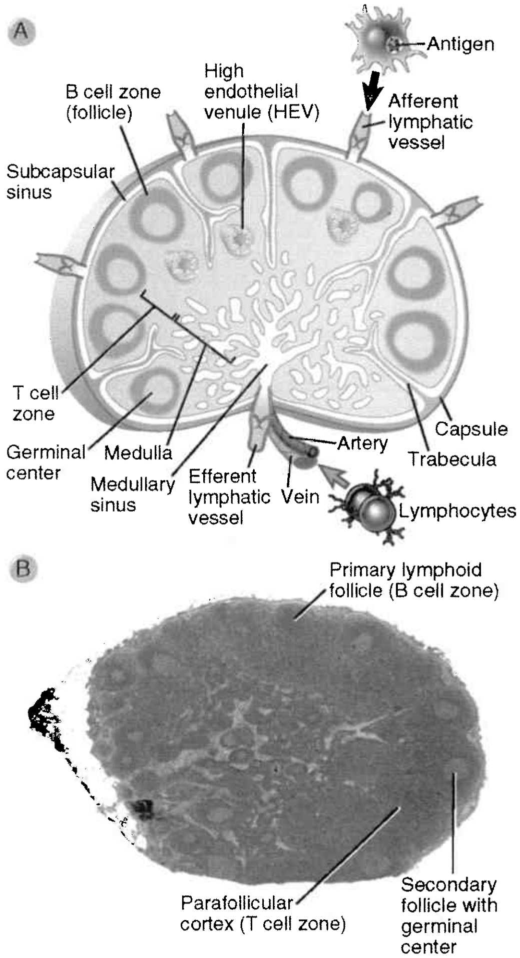
سیستم لنفاوی عمل جمع‌آوری آنتی‌ژن‌های میکروبی از محل‌های ورود و تحویل آن‌ها به گره‌های لنفاوی، جایی که سبب تحریک و ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌گردد، را انجام می‌دهد. میکروب‌ها به‌طور عمده بیشتر از طریق پوست و مجاری گوارشی و تنفسی وارد بدن می‌گردند. همه این بافت‌ها دارای لایه اپی‌تلیال هستند و واجد سلول‌های دندریتیک و رگ‌های لنفاوی می‌باشند. سلول‌های دندریتیک بعضی از آنتی‌ژن‌های میکروبی را به دام انداخته و وارد رگ‌های لنفاوی می‌شوند، دیگر میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های محلول به شکل آزاد و مستقل از سلول‌های دندریتیک وارد رگ‌های لنفاوی می‌شوند. افزون بر این، میانجی‌های التهابی محلول، همانند کموکاین‌ها، که در جایگاه‌های عفونت تولید شده‌اند، وارد مجاری لنفاوی می‌شوند. گره‌های لنفاوی در امتداد رگ‌های لنفاوی واقع شده‌اند و به‌صورت صافی‌هایی عمل می‌کنند که در نقاط مختلف بدن قبل از آنکه لنف به جریان خون برسد، از آنتی‌ژن‌های محلول و آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول‌های دندریتیک نمونه‌برداری می‌نمایند. سپس سیستم ایمنی این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کند (این فرآیند در فصل ۶ توصیف می‌شود).

گره‌های لنفاوی[5]

گره‌های لنفاوی، اعضای لنفوئید ثانویه دارای کپسول و رگ هستند. از لحاظ آناتومی این گره‌ها ویژگی‌هایی دارند که آن‌ها را برای آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر آنتی‌ژن‌هایی که از راه لنف از بافت‌ها وارد گره شده‌اند، مناسب می‌سازد (شکل ۱۲-۲). گره‌های لنفاوی در امتداد مجاری لنفاوی در سراسر بدن قرار گرفته‌اند و به آنتی‌ژن‌هایی که از طریق سطوح پوشش وارد شده‌اند و یا در مایع بینابینی در اکثر بافت‌ها وجود دارند، دسترسی دارند. هر گره لنفاوی با یک کپسول فیبری احاطه می‌گردد. در زیر کپسول سیستم سینوسی وجود دارد. در درون سینوس سلول‌های رتیکولی قرار دارند که با پل‌هایی از رشته‌های کلاژن و دیگر پروتئین‌های زمینه‌ای خارج سلولی با یکدیگر در ارتباط هستند. این سیستم سینوسی از لنف، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و دیگر انواع سلول‌ها اشباع شده است. لنف از راه رگ‌های لنفاوی آوران وارد سینوس زیرکپسولی (حاشیه‌ای[6]) می‌شود و از آن‌جا به طرف سینوس مرکزی حرکت می‌کند و سپس گره لنفاوی را از طریق رگ لنفاوی وابران ترک می‌کند. درست در زیر سینوس زیرکپسولی ناحیه قشر[7] وجود دارد که غنی از لنفوسیت است. در قشر خارجی اجتماعاتی از سلول‌ها به نام فولیکول‌ها[8] قرار دارند. بعضی از فولیکول‌ها، مراکز زایا[9] را در بخش مرکزی خود دارند. که با رنگ‌آمیزی‌های معمولی بافت‌شناسی کم‌رنگ‌تر به نظر می‌آیند. هر مرکز زایا شامل یک ناحیه فشرده و تیره که از سلول‌های B در حال تکثیر به نام سنتروبلاست و نیز یک ناحیه روشن از سلول‌هایی که سنتروسیت نامیده می‌شوند تشکیل شده است که در آن تکثیر متوقف شده و برای بقا و تمایز بیش‌تر در حال گزینش می‌باشد. چگونگی واکنش مرکز زایا در هنگام پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲، بحث می‌شوند. به فولیکول‌های بدون مراکز زایا فولیکول‌های

---

1. Afferent
2. Efferent
3. Thoracic duct
4. Superior vena cava
5. Secondary follicles
6. Subcapsular (marginal) sinus
7. Cortex
8. Germinal centers
9. Germinal centers



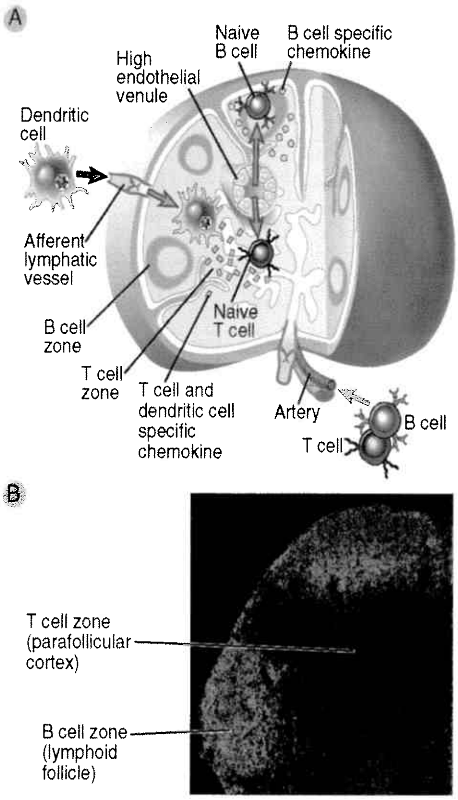
شکل ۱۲-۲. شکل ظاهری گره لنفی. A. شکل، شمای گره لنفی را نشان می‌دهد که در آن نواحی غنی از سلول‌های T و غنی از سلول B و هم‌چنین مسیرهای ورود لنفوسیت‌ها و آنتی‌ژن‌ها (به دام افتاده با سلول دندریتیک) مشخص شده است. **B.** تصویر میکروسکوپ نوری از گره لنفی که نواحی سلول T و سلول B مشخص شده است.

سازمان‌دهی لنفوسیت B و T از لحاظ آناتومی

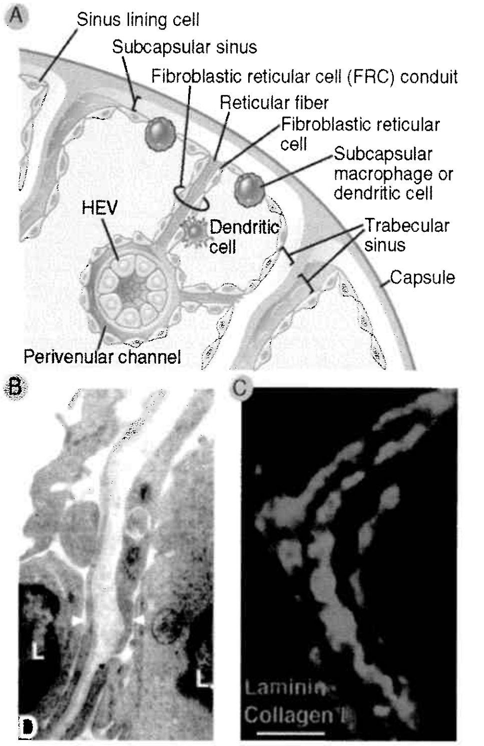
لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزا در قشر گره لنفاوی قرار دارند. این نواحی ساختاری ویژه دارند و از رشته‌های شبکه‌مانند[3] و سلول‌های زمینه‌ای[4] تشکیل شده‌اند (شکل ۱۳-۲). فولیکول‌های مناطق لانه‌گزینی سلول B هستند. آن‌ها در بخش قشری گره لنفاوی و اطراف سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) قرار گرفته‌اند. زواید FDCها در هم تنیده می‌شوند و شبکه‌ای متراکم و طناب‌مانند را می‌سازند. فولیکول‌های اولیه بیش‌تر دارای لنفوسیت‌های B بالغ و مبتدی می‌باشند. مراکز زایا در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی شکل می‌گیرند که جایگاه تکثیر انبوه لنفوسیت‌های B، گزینش سلول‌های B که آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند و هم‌چنین محل تولید سلول‌های خاطر و پلاسماسل‌های با عمر طولانی هستند. لنفوسیت‌های T به‌طور عمده در زیر فولیکول‌ها به‌ویژه فولیکول‌هایی که در سمت مرکز می‌باشند، یعنی در طناب‌های دور قشری (پاراکورتکس) واقع شده‌اند. این نواحی غنی از سلول‌های T، دارای شبکه‌ای از سلول‌های رتیکولی فیبروبلاستیک[5] (FRCs) هستند. این سلول‌ها طوری قرار گرفته‌اند که لایه خارجی ساختارهای لوله‌ای شکل به نام مجاری FRC را می‌سازند (شکل ۱۴-۲). قطر این مجاری بین ۰/۲ تا ۳ میکرومتر است و دارای رشته‌های سازمان‌یافته‌ای از مولکول‌های زمینه‌ای خارج سلولی می‌باشد. این رشته‌ها از دستجات فیبرهای موازی کلاژن تشکیل شده‌اند و در شبکه‌ای از میکروفیبرهای فیبریلین قرار گرفته‌اند و با غشای پایه که از سلول‌های FRC تولید شده است، به‌طور محکم احاطه گشته‌اند. این مجاری از سینوس زیرکپسولی آغاز شده و به رگ‌های لنفاوی سینوس مرکزی و رگ‌های خونی قشری به نام وریدچه‌ها اندوتلیوم بلند[6] (HEV) سوق داده می‌شوند. سلول‌های T مبتدی از طریق HEVها وارد نواحی مخصوص سلول‌های T می‌گردند که جزئیات آن در فصل سوم شرح داده شده است. سلول‌های T در قشر گره لنفی در اطراف مجاری FRC

1. Primary follicles
2. Secondary follocles
3. Riticular fibers
4. Stromal cells
5. Fibroblastic reticular cells
6. High endothelial venules

اولیه[1] و به فولیکول‌های دارای مراکز زایا فولیکول‌های ثانویه[2] می‌گویند. ناحیه قشری (کورتکس) اطراف فولیکول را ناحیه قشری دور فولیکول یا دور قشری می‌نامند و به‌صورت تجمعات طناب مانند با ساختاری پیچیده حاوی پروتئین‌های زمینه‌ای، فیبرها، لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای می‌باشد.



شکل ۱۳-۲. جدابودن سلول‌های B و T در گره لنفی. A. شکل، شمایی از مسیرهایی است که لنفوسیت‌های B و T مبتدی از طریق آن‌ها به نواحی مختلف گره لنفی مهاجرت می‌نمایند. لنفوسیت‌ها از طریق شریان وارد شده و به HEV می‌رسند (در مقطع عرضی نشان داده شده است)، از HEV لنفوسیت‌های مبتدی با کموکاین‌های تولیدی در این نواحی که هر کدام به‌طور انتخابی به سلولی متصل می‌شوند، به قسمت‌های مختلف گره لنفی کشیده می‌شوند. هم‌چنین در شکل مهاجرت سلول‌های دندریتیک نشان داده شده است که آنتی‌ژن‌ها را در محل ورودشان برداشت کرده، از طریق رگ‌های لنفاوی آوران وارد شده و به نواحی غنی از سلول T در گره لنفی مهاجرت می‌نمایند. **B.** در این مقطع گره لنفی، لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها، به رنگ سبز و سلول‌های T در بخش قشری دور (مجاور) فولیکولی، به رنگ قرمز مشخص شده‌اند. روش مورد استفاده برای رنگ‌آمیزی این سلول‌ها، ایمونوفلوئورسانس، نامیده می‌شود (برای جزئیات به پیوست I بازگشت شود). جدابودن سلول‌های T و B در طحال نیز مشاهده می‌شود (شکل ۱۵-۲).



شکل ۱۴-۲. میکروآناتومی ناحیه قشری گره لنفی. A. شمای میکروآناتومی از یک گره لنفی که در آن مسیر جریان لنف از سینوس زیرکپسولی، از طریق مجاری تخصص‌یافته سلول فیبروزتیکولی، به کانال دور وریدچه‌ای اطراف HEV نشان داده شده است. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از مجرای FRC که با سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی (نوک پیکان) و لنفوسیت‌های مجاور احاطه شده است. **C.** رنگ‌آمیزی ایمونوفلوئورسانس از مجرای FRC که از پروتئین غشای پایه به نام لامینین (به رنگ قرمز) و فیبریل‌های کلاژن (به رنگ سبز) تشکیل شده است.

به‌طور متراکم قرار گرفته‌اند. اکثر سلول‌های T (حدود ۷۰ درصد) در این ناحیه، سلول‌های T کمکی $CD4^+$ هستند که در لابه‌لای آن‌ها سلول‌های $CD8^+$ به‌صورت پراکنده قرار گرفته‌اند. این نسبت‌ها در طی دوره عفونت به‌طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌نماید. برای نمونه، در طی عفونت ویروسی، احتمال دارد افزایش قابل‌توجهی در سلول‌های T

$CD8^+$ روی دهد. سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفاوی در ناحیه دور قشری (پاراکورتکس) متمرکز شده‌اند. بیش‌تر آن‌ها نزدیک مجاری FRC قرار دارند.

جدا بودن گروه‌های مختلف لنفوسیتی از لحاظ آناتومی در نواحی مختلف گره لنفاوی به سایتوکاین‌ها بستگی دارد. این سایتوکاین‌ها از سلول‌های زمینه‌ای ترشح می‌گردند و مهاجرت لنفوسیت‌ها را هدایت می‌کنند (بازگشت به شکل ۱۳-۲). لنفوسیت‌های T و B مبتدی از راه یک سرخرگ وارد گره لنفی می‌شوند. این سلول‌ها گردش خون را از راه رگ‌های تخصص یافته HEV که در مرکز طناب‌های قشری قرار گرفته‌اند، ترک کرده و وارد استرومای گره می‌شوند. نوعی از سایتوکاین‌ها که محل استقرار سلول‌های B و T را در گره لنفی تعیین می‌کنند، کموکاین[1] (سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی[2]) نامیده می‌شوند. کموکاین‌ها به گیرنده‌هایشان در سطح لنفوسیت‌ها متصل می‌گردند. کموکاین‌ها خانواده بزرگی از پروتئین‌های ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که در طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های حرکتی در طی تکامل، بقای ساختار بافت و پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند. ویژگی‌های کلی کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها به تفصیل در فصل سوم تشریح شده است. سلول‌های T مبتدی گیرنده‌ای به نام CCR7 را بارز می‌کنند که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 تولید شده از سلول‌های استرومال (زمینه‌ای) در نواحی سلول T گره لنفی، متصل می‌شود. این کموکاین‌ها سلول‌های T مبتدی را از طریق HEV به درون ناحیه سلول T گره لنفی جذب می‌کنند. سلول‌های دندریتیک که از طریق جریان لنف وارد گره لنفی می‌گردند، CCR7 را بارز می‌نمایند و به این دلیل این سلول‌ها از سینوس زیر کپسولی به همان نواحی از گره لنفی که سلول‌های T مبتدی قرار دارند، مهاجرت می‌کنند (بازگشت به فصل ۶). سلول‌های B مبتدی CCR7 اندکی را بروز می‌دهند و گیرنده کموکاینی دیگری را به نام CXCR5 بارز می‌کنند که کموکاین CXCL13 را شناسایی می‌نماید. CXCL13 فقط از سلول‌های دندریتیک فولیکولی در فولیکول‌ها تولید می‌شود؛ بنابراین سلول‌های B به درون فولیکول‌ها که نواحی سلول B گره‌های لنفاوی می‌باشند، جذب می‌گردند. سایتوکاین دیگری به نام لنفوتوکسین (که در دسته کموکاین‌ها قرار نمی‌گیرد) در تحریک تولید XCXL13 به‌ویژه از فولیکول‌ها نقش دارد. کارهای متعدد کموکاین‌ها و دیگر سایتوکاین‌ها در هدایت حرکت لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید و در شکل‌گیری این اعضا، به کمک مطالعات بی‌شماری بر روی موش‌ها به اثبات رسیده است. برای نمونه، موش‌هایی که ژن CXCR5 آن‌ها تخریب شده است. فاقد نواحی سلول B در گره‌های لنفاوی و طحال خود هستند. به‌طور مشابه موش‌های با ژن CCR7 حذف شده فاقد نواحی سلول T هستند.

برای تکامل گره‌های لنفاوی همانند دیگر اعضای لنفوئید محیطی، عمل هماهنگ چندین سایتوکاین، کموکاین، عوامل رونویسی و سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید ضرورت دارد. در طی مراحل جنینی، سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید که منشأ آن‌ها سلول‌های لنفوئید ذاتی است که پیش‌تر توضیح داده شد، سبب تکامل گره‌های لنفاوی و دیگر اعضای لنفوئید ثانویه می‌گردند. این کار با پروتئین‌های مختلف به‌ویژه سایتوکاین‌های لنفوتوکسین -α ($LT\alpha$) و لنفوتوکسین -β ($LT\beta$) که توسط سلول‌های القاکننده بارز می‌گردند میانجی‌گری می‌شود و مطالعات جامعی روی این سایتوکاین‌ها انجام شده است. در موش‌هایی که ژن مربوط به این سایتوکاین‌ها در آن‌ها حذف شده است. گره‌های لنفاوی یا اعضای لنفوئید ثانویه در روده آن‌ها ایجاد نمی‌گردد. سازمان‌یابی و آرایش پالپ سفید طحال در این موش‌ها کامل نیست. LTB تولید شده از سلول‌های القاکننده، در قسمت‌های مختلف اعضای لنفوئید ثانویه در حال تکامل، با تحریک سلول‌های استرومایی (زمینه‌ای)، موجب ترشح کموکاین‌هایی می‌گردد که برای سازماندهی ساختار اعضای لنفوئید، سودمند است. سلول‌های FDC با $LT\beta$ برای ساخت کموکاین CXCL13 فعال می‌شوند که موجب فراخوانی سلول‌های B و سازماندهی فولیکول‌های در حال تکامل می‌شوند. سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی (FRC که پیشتر نام برده شد) برای ساخت CCL19 و CCL21 فعال می‌شوند که باعث فراخوانی سلول‌های T و دندرتیک و در نهایت تشکیل ناحیه سلول T می‌گردند.

---

1. Chemokine
2. Chemoattractant cytokines

جدابودن سلول‌های T و B از لحاظ آناتومی سبب می‌شود که هر جمعیت لنفوسیتی در تماس نزدیک با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مناسب باشد. یعنی سلول‌های T در تماس با سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B در تماس با سلول‌های دندریتیک فولیکولی باشند. افزون بر این، این چنین جداسازی دقیقی، موجب می‌شود جمعیت‌های لنفوسیت B و T تا پیش از زمان مناسب برهم‌کنش کارآمد با هم، در تماس با یکدیگر نباشند. همان‌طور که در فصل‌های ۹ و ۱۲ بیان شده است، پس از تحریک آنتی‌ژنی، سلول‌های T و B جایگاه خود را رها نموده و شروع به مهاجرت به سوی یکدیگر می‌نمایند. سلول‌های T فعال‌شده، برای کمک به سلول‌های B، به سوی فولیکول‌ها حرکت می‌کنند و یا از گره‌های لنفی خارج شده و وارد گردش خون می‌گردند. سلول‌های B فعال‌شده به سوی مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی مهاجرت نموده و مهاجرت نموده و پس از تمایز، به پلاسما سل‌ها تبدیل می‌شوند. پلاسما سل‌ها ممکن است در مغز استخوان لانه‌گزینی نمایند.

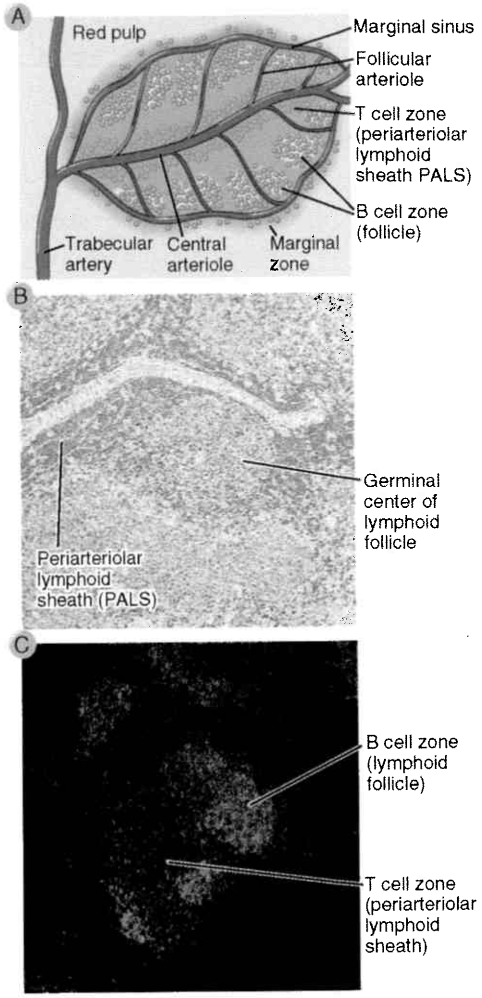
انتقال آنتی‌ژن از طریق گره‌های لنفاوی

ذراتی که از طریق جریان لنف وارد سینوس زیرکپسولی گره لنفی می‌شوند، براساس اندازه مولکولی دسته‌بندی شده و برای آغاز انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های مختلف ارائه می‌گردند. قسمت زیرین سینوس زیرکپسولی طوری ساخته شده است که به سلول‌های سینوس این اجازه را می‌دهد که با ناحیه قشری مهاجرت نمایند، ولی جابه‌جایی مولکول‌های محلول در لنف به درون قشر به‌راحتی امکان‌پذیر نیست. میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی زیاد به‌وسیله ماکروفاژهای سینوس به دام افتاده و به لنفوسیت‌های ناحیه قشری که در زیر سینوس قشری قرار دارند، ارائه می‌گردند. این، اولین مرحله در پاسخ آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن است. آنتی‌ژن‌های محلول با وزن مولکولی کم از طریق مجاری FRC به خارج از سینوس انتقال یافته و به سلول‌های دندریتیک قشری که در مجاورت این مجاری قرار دارند، منتقل می‌گردند. این سلول‌ها سبب تداوم فرآیندها بین سلول‌های پوشاننده مجاری و فضای درون مجاری شده و آنتی‌ژن‌های محلول درون مجاری را به دام می‌اندازند. این مسیر انتقال آنتی‌ژن برای آغاز پاسخ‌های ایمنی با کمک سلول‌های T بر ضد برخی از آنتی‌ژن‌های میکروبی اهمیت دارد، ولی برای ایجاد پاسخ‌های قوی‌تر و بادامنه‌تر، آنتی‌ژن‌ها باید توسط سلول‌های دندریتیک در گره لنفاوی عرضه شوند که روند آن در فصل ششم شرح داده شده است. افزون بر انتقال آنتی‌ژن‌ها شواهدی دال بر انتقال میانجی‌های التهابی محلول مانند کموکاین‌ها و دیگر سایتوکاین‌ها از طریق جریان لنف در درون مجاری FRC وجود دارد. احتمال دارد برخی از این میانجی‌های التهابی بر سلول‌های دندریتیک مجاور اثر بگذارند و یا بعضی دیگر از طریق این مجاری به HEVها شوند. بدین ترتیب گره لنفاوی در جریان التهاب بافتی قرار می‌گیرد و به خدمت گرفتن لنفوسیت‌ها و فعال‌سازی آن‌ها در گره آغاز می‌گردد.

طحال[1]

طحال عضوی با رگ‌های فراوان است که کار اصلی آن حذف سلول‌های پیر و آسیب‌دیده و ذرات (مانند مجموعه ایمنی و میکروب‌های اپسونیزه شده) از گردش خون و آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های موجود در خون می‌باشد. طحال عضوی با وزن حدود ۱۵۰ گرم در افراد بالغ می‌باشد. طحال عضوی با وزن حدود ۱۵۰ گرم در افراد بالغ است و در بخش فوقانی ناحیه چپ شکم قرار دارد. پارانشیم طحال از لحاظ آناتومی و کارکردی به دو بخش پالپ قرمز[2] که بیش‌تر متشکل از رگ‌های سیستم زوئیدی پر از خون است و نواحی غنی از لنفوسیت طحال به نام پالپ سفید[3] تقسیم می‌شود. شریان طحالی که از محل ناف عضو وارد کپسول می‌شود، طحال را خونرسانی می‌کند. این شریان در طحال به شاخه‌های کوچک و کوچک‌تری تقسیم می‌شود که تیغه‌های فیبروزی محافظ و نگهدارند، آن‌ها را در بر می‌گیرند (شکل ۱۵-۲). بعضی از انشعابات شریانی سرخرگ طحال سرانجام به رگ‌های سینوزوئید ماکروفاژها و تعداد زیادی گلبول قرمز قرار دارند. این مجموعه پالپ قرمز طحال را می‌سازد.

1. Spleen
2. Red pulp
3. White pulp



شکل ۱۵-۲. شکل ظاهری طحال. A. نمای شماتیک طحال و نشان‌دهنده نواحی سلول T و B بوده که پالپ سفید راشکل می‌دهند. B. تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع طحال انسان که شریان تیغه‌ای با پوشش لنفاوی از مقطع طحال انسان که شریان تیغه‌ای با پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای و فولیکول لنفاوی را با یک مرکز زایا نشان می‌دهد. اطراف این نواحی پالپ قرمز است که غنی از رگ‌های سینوزوئیدی می‌باشد. C. تصویر میکروسکوپی با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی از نواحی سلول T و B در طحال که در مقطع عرضی از ناحیه اطراف یک شریانچه نشان داده شده است. لنفوسیت‌های T در پوشش دور شریانچه‌ای به رنگ قرمز و لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها، رنگ سبز به خود گرفته‌اند.

سینوزوئیدها به وریدچه‌ها و وریدچه‌ها به ورید طحالی می‌ریزند و ورید طحالی خون را به ورید باب منتقل می‌کند. ماکروفاژهای پالپ قرمز، صافی مهمی برای خون می‌باشند. آن‌ها خون را از میکروب‌ها، سلول‌های تخریب‌شده و سلول‌ها و میکروب‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی (اپسونیزه شده) پاک‌سازی می‌نمایند. افرادی که طحال ندارند در معرض عفونت با میکروب‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها هستند، زیرا این میکروب‌ها به‌طور معمول با روندهای بیگانه‌خواری و اپسونیزه شدن پاک‌سازی می‌شوند و این عمل در غیاب طحال مختل می‌گردد.

کارکرد پالپ سفید ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های موجود در خون می‌باشد. پالپ سفید متشکل از نواحی متعدد غنی از لنفوسیت است که در بستر پالپ قرمز به شکل ندول‌های سفید دیده می‌شوند. پالپ سفید در اطراف شاخه‌های شریان‌های طحال، به نام شریان‌های مرکزی، که با شاخه‌های تشکیل‌دهنده رگ‌های سینوزوئیدی متفاوت هستند، شکل می‌گیرند. چندین شاخه کوچک‌تر از هر شریان مرکزی از میان این ناحیه غنی از لنفوسیت‌های عبور نموده و سپس وارد یک سینوس حاشیه‌ای[1] می‌شوند ناحیه حاشیه‌ای[2]، ناحیه‌ای است متشکل از سلول‌های تخصص‌یافته که اطراف سینوس حاشیه‌ای را در بر می‌گیرد و مرزی بین پالپ قرمز و سفید تشکیل می‌دهد. سازمان‌یابی پالپ سفید، با نواحی سلول T و B متمایز از هم، شبیه به گره‌های لنفاوی است. در طحال موش، شریان‌های مرکزی با حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند که اغلب آن‌ها سلول‌های T هستند. به‌دلیل موقعیت این لنفوسیت‌ها از لحاظ آناتومی، مورفولوژیست‌ها این نواحی را پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای[3] (PALS) می‌نامند. فولیکول‌های غنی از سلول B در میان فضاهای بین سینوس حاشیه‌ای و پوشش دور شریانچه‌ای واقع شده‌اند. نواحی دارای سلول‌های T در طحال، همانند گره‌های لنفاوی، شامل شبکه‌ای از مجاری پیچیده است. این شبکه از پروتئین‌های زمینه‌ای که از درون با سلول‌های

1. Marginal sinus
2. Marginal zone
3. Periarteriolar lymphoid sheaths

شبه FRC پوشیده شده‌اند، تشکیل گردیده‌اند. البته تفاوت‌های فراساختاری بین این مجاری در گره‌های لنفاوی و طحال وجود دارد. خارج سینوس حاشیه‌ای ناحیه‌ای متمایز به نام ناحیه حاشیه‌ای وجود دارد. این ناحیه شامل تجمعاتی از سلول‌های B و ماکروفاژهای تخصص‌یافته می‌باشد. سلول‌های B در ناحیه حاشیه‌ای، با محدودیت از لحاظ اختصاصی بودن آنتی‌ژنی، از نظر کارکرد متمایز از سلول‌های B فولیکولی هستند و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای، خوانده می‌شوند. ساختار و سازمان‌یابی پالپ سفید در انسان پیچیده‌تر از موش‌ها بوده و دارای نواحی حاشیه‌ای درونی و خارجی و هم‌چنین ناحیه دور فولیکولی می‌باشند. آنتی‌ژن‌ها در خون همراه سلول‌های دندریتیک گردشی وارد سینوس حاشیه‌ای گردیده و یا با کمک ماکروفاژها در ناحیه حاشیه‌ای برداشت می‌شوند.

آرایش سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سلول‌های B و سلول‌های T در پالپ سفید طحال موجب ایجاد برهم‌کنش‌های ضروری برای تکامل کارآمد پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد که در فصل دوازدهم بحث خواهد شد. جداسازی لنفوسیت‌های T در پوشش‌های دور شریانچه‌ای و سلول‌های B در فولیکول‌ها و نواحی حاشیه‌ای تحت روندی بسیار کنترل‌شده می‌باشد. این روند وابسته به تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های مختلف از سلول‌های استرومال (زمینه‌ای) در این نواحی، مشابه گره‌های لنفاوی، می‌باشد. کموکاین CXCL13 و گیرنده آن یعنی CXCR5 برای مهاجرت سلول B به درون فولیکول‌ها ضروری است. هم‌چنین CCL19 و CCL21 و گیرنده آن‌ها یعنی CCR7 برای مهاجر سلول T مبتدی به پوشش دور شریانچه‌ای لازم می‌باشند. تولید این کموکاین‌ها از سلول‌های استرومال غیرلنفاوی با اثر سایتوکاین لنفوتوکسین تحریک می‌شود.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای

تمام سدهای پوششی اصلی بدن شامل پوست و سطوح مخاطی مجاری گوارشی و تنفسی دارای سیستم گره‌های لنفاوی، ساختارهای لنفوئیدی غیرکپسوله و سلول‌های ایمنی پراکنده می‌باشند که به‌طور هماهنگ بر ضد عوامل بیماری‌زایی که از این سدها عبور می‌کنند، پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ایجاد می‌نمایند. سیستم ایمنی وابسته به پوست به انواع مختلفی از میکروب‌های محیطی پاسخ می‌دهد. اجزای سیستم‌های ایمنی وابسته به سطوح مخاطی مجاری گوارشی و تنفسی، بافت لنفوئید وابسته به مخاط (MALT) نامیده می‌شوند و با ایجاد پاسخ‌های اینی بر ضد آنتی‌ژن‌ها و میکروب‌های بلع یا تنفس شده ارتباط دارند. نسبت زیادی از سلول‌های سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست و MALT قرار دارند. ویژگی‌های خاص این سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای در فصل چهاردهم تشریح خواهد شد.

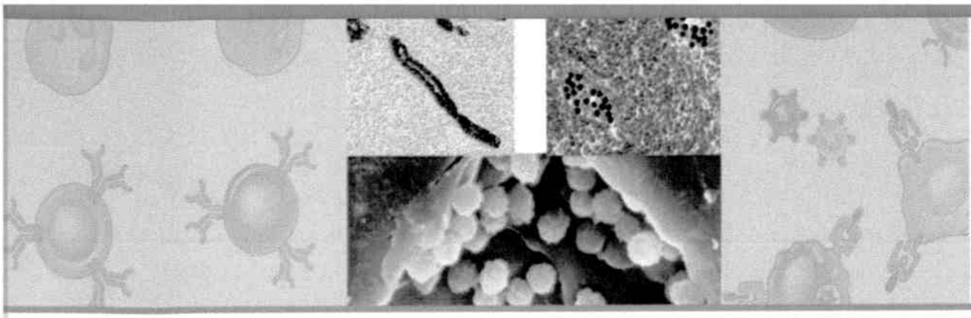
چکیده

- سازمان‌یابی سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی از لحاظ آناتومی به‌علت نقش آن‌ها در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی کارآمد، از اهمیت فراوانی برخوردار است. این سازمان‌دهی به سلول‌های اجرایی ذاتی شامل نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها اجازه می‌دهد تا به سرعت به محل عفونت وارد شوند و هم‌چنین به تعداد محدود لنفوسیتی که برای هر نوع آنتی‌ژن ویژه، اختصاصی شده‌اند، اجازه می‌دهد که به آنتی‌ژن از هر نقطه‌ای که وارد بدن شود، پاسخ دهند.
- سلول‌هایی که عمده فعالیت اجرایی سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی را بر عهده دارند، بیگانه‌خوارها (شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک) و لنفوسیت‌ها می‌باشند.
- نوتروفیل‌ها با هسته قطعه قطعه متمایز و گرانول‌های لیزوزومی سیتوپلاسمی متعدد، فراوان‌ترین گلبول‌های سفید موجود در گردش خون هستند. این سلول‌ها به‌سرعت به محل عفونت با آسیب بافتی وارد شده و به بیگانه‌خواری می‌پردازند.

- مونوسیت‌های پیش‌سازهای ماکروفاژهای بافتی هستند که در گردش می‌باشند. ماکروفاژهای مقیم بافتی، سلول‌های بیگانه‌خواری هستند که میکروب‌ها و سلول‌های مرده میزبان را می‌بلعند و در همه بافت‌ها وجود دارند. این سلول‌ها سایتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی ترشح می‌نمایند که موجب تحریک خروج لکوسیت‌ها از خون می‌گردند.
- نقش سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) ارائه آنتی‌ژن برای شناسایی شدن به لنفوسیت‌ها و تحریک فعال‌سازی لنفوسیت‌ها می‌باشد. سلول‌های دندریتیک، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشند.
- لنفوسیت‌های B و T گنجینه بزرگ و متنوعی از گیرنده‌های اختصاصی را در غشای خود بروز می‌دهند که مسئول دو ویژگی مهم پاسخ‌های ایمنی یعنی اختصاصی‌بودن و خاطر می‌باشند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) گروه متمایزی از لنفوسیت‌ها هستند که گیرنده‌های اختصاصی متنوع و فراوانی در غشای خود ندارند و بیش‌تر در سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند. بسیاری از مولکول‌های غشایی به‌طور خاصی بر سطح لکوسیت‌ها بارز می‌شوند که آن‌ها را بر طبق نام‌گذاری CD، نشان می‌دهند.
- سلول‌های لنفوئید ذاتی، سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند. بعضی از آن‌ها کارهای مشابه با سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ دارند. این سلول‌ها که شامل سلول‌های NK می‌باشند، گیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع بسیار بالا و به‌صورت دودمانی را بروز نمی‌دهند.
- لنفوسیت‌های B و T هر دو از پیش‌سازهای مشترکی در مغزاستخوان منشأ می‌گیرند. لنفوسیت‌های B در مغزاستخوان تکامل‌می‌یابند، درحالیکه پیش سازهای لنفوسیت‌های T به تیموس مهاجرت می‌کنند و در آنجا بالغ می‌شوند. پس از بالغ‌شدن، لنفوسیت‌های B و T به‌ترتیب مغز استخوان و تیموس را ترک می‌کنند و وارد گردش‌خون می‌گردند و جمعیت لنفوسیتی ساکن اعضای لنفوئید محیطی را تشکیل می‌دهند.
- لنفوسیت‌های B و T مبتدی لنفوسیت‌های بالغی هستند که با آنتی‌ژن تحریک نشده‌اند. هنگامی که با آنتی‌ژن برخوردکنند تکثیر یافته و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند که وظیفه آن‌ها ایجاد پاسخ‌های ایمنی محافظتی می‌باشد. لنفوسیت‌های B اجرایی، پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی هستند. لنفوسیت‌های T اجرایی شامل زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ ترشح‌کننده سایتوکاین و لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ هستند.
- گروهی از دودمان‌های لنفوسیت‌های B و T تحریک‌شده با آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های خاطره تبدیل می‌شوند که برای مدت‌های طولانی تا برخورد مجدد با آنتی‌ژن به حالت خاموش باقی می‌مانند. سلول‌های خاطره در رویارویی مجدد با آنتی‌ژن پاسخی سریع‌تر و قوی‌تر می‌دهند.
- اعضا لنفوئیدهای سیستم ایمنی در دو دسته اعضا لنفوئیداولیه و ثانویه طبقه‌بندی می‌شوند. در اعضا لنفوئید زایا (شامل تیموس و مغز استخوان) لنفوسیت‌ها بالغ می‌شوند و در اعضای لنفوئید محیطی (شامل گره‌های لنفاوی و طحال) لنفوسیت‌های بالغ مبتدی در برخورد با آنتی‌ژن‌ها تحریک و فعال می‌گردند.
- مغز استخوان دارای سلول‌های بنیادی است که همه سلول‌های خونی از جمله لنفوسیت‌ها را تولید می‌کنند. مغز استخوان محل بلوغ همه انواع سلول‌ها به‌جز سلول‌های T که در تیموس بالغ می‌شوند، می‌باشد.
- مایع بیرون سلولی (لنف) به‌طور پیوسته از طریق رگ‌های لنفاوی از بافت به گره‌های لنفاوی و در نهایت به خون ریخته می‌شود. آنتی‌ژن‌های میکروبی به شکل محلول در درون سلول‌های دندریتیک در لنف به گره‌های لنفاوی حمل می‌گردند و در آن‌جا با کمک لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند.
- گره‌های لنفاوی اعضای لنفوئید ثانویه کپسول‌دار می‌باشند که در مسیر جریان لنف در سراسر بدن قرار دارند و جایگاه پاسخ لنفوسیت‌های B و T مبتدی به

آنتی‌ژن‌هایی هستند که از رگ‌های لنفاوی بافت‌های محیطی به آن‌جا آورده می‌شوند. طحال عضوی کپسول‌دار در حفره شکمی است که سلول‌های خونی پیر یا اپسونیزه شده را از گردش خون حذف می‌کند. لنفوسیت‌های طحال به آنتی‌ژن‌هایی که وارد خون می‌شوند، پاسخ می‌دهند.

- هم گره‌های لنفاوی و هم پالپ سفید طحال دارای نواحی بسیار مشخصی برای لنفوسیت‌های B (ناحیه فولیکولی) و T می‌باشند. نواحی ویژه لنفوسیت‌های T محل حضور سلول‌های دندریتیک بالغ، که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تخصص‌یافته برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T مبتدی هستند، می‌باشند. البته سلول‌های دندریتیک فولیکولی نیز در فعال کردن لنفوسیت‌های B در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی کارآمدند و در نواحی مربوط به لنفوسیت‌های B ساکن هستند. تکامل بافت‌های لنفوئید ثانویه مربوط به سایتوکاین‌ها و سلول‌های القاکننده بافت‌های لنفوئید می‌باشد.



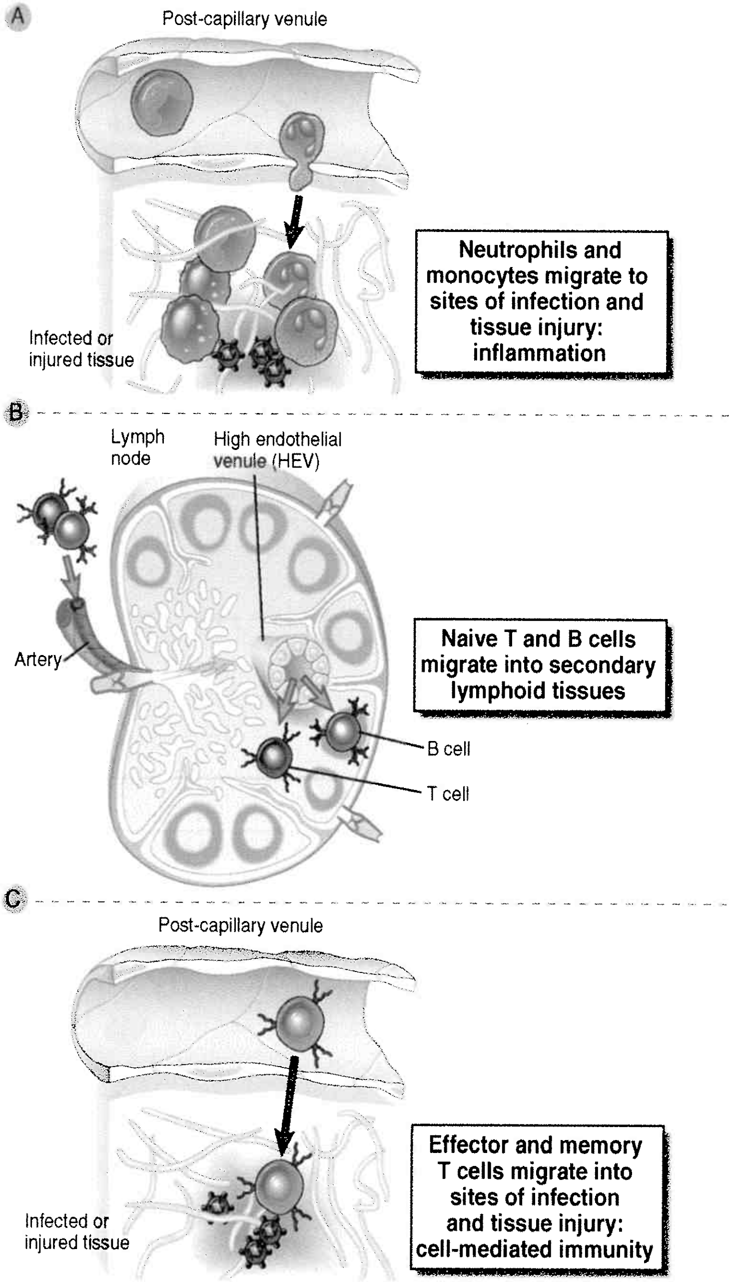
فصل ۳

گردش و مهاجرت لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها

ویژگی منحصربه‌فرد سیستم ایمنی که آن را از دیگر سیستم‌های بافتی بدن متمایز می‌کند، جابه‌جایی پایدار و تنظیم‌شده اجزای سلولی اصلی آن ازطریق خون به درون بافت‌ها و اغلب برگشت دوباره آن‌ها به درون خون است. این جابه‌جایی سه کارکرد اصلی را به همراه دارد (شکل ۱-۳):

- تحویل لکوسیت‌های رده میلوئیدی (به‌طور عمده نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) از محل بلوغ آن‌ها در مغز استخوان به درون جایگاه‌های عفونت یا اسیب است. سلول‌های مزبور در این جایگاه‌ها فعالیت‌های محافظتی خود را در پاک‌سازی عوامل عفونت‌زا، پاک‌سازی بافت‌های مرده و ترمیم آسیب‌دیدگی به انجام می‌رسانند.
- تحویل و هدایت لنفوسیت‌ها از محل بلوغ آن‌ها (مغز استخوان یا تیموس) به اعضای لنفوئید ثانویه، یعنی جایی که آن‌ها با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند.
- تحویل و هدایت لنفوسیت‌های اجرایی از مکان تولید آن‌ها در اعضای لنفوئید ثانویه، به محل عفونت در بافت‌ها، یعنی مکانی که آن‌ها فعالیت محافظتی خود را اعمال می‌نمایند.

خروج لکوسیت‌ها از خون و مهاجرت آن‌ها به درون نوع مشخصی از بافت و یا بافتی که عفونت یا آسیب در آن



شکل ۱-۳. عمده‌ترین کارهای انجام شده برای مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها. A. نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها که در مغز استخوان تولید می‌شوند به جایگاه‌های عفونت بافت یا بافت‌های آسیب‌دیده فراخوانده می‌شوند، جایی که عوامل بیماری‌زای عفونی را از بین برده و موجب پاک‌سازی بافت‌های مرده و ترمیم آسیب بافتی می‌شوند. B. لنفوسیت‌های مبتدی که در مغز استخوان یا تیموس تولید می‌شوند، در اعضای لنفوئید (یا طحال نشان داده نشده است) لانه گزینی می‌کنند، جایی که با آنتی‌ژن‌ها، فعال شده و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند. C. لنفوسیت‌های اجرایی که در اعضای لنفوئید ثانویه تولید شده‌اند به جایگاه‌های عفونت بافتی مهاجرت کرده و در آن‌جا در دفاع میکروبی شرکت می‌کنند.

وجود دارد، اغلب لانه‌گزینی لکوسیت[1] خوانده می‌شود، و به روند عمومی جابه‌جایی لکوسیت از خون به درون بافت‌ها فراخوانی (مهاجرت یا فراخوانی) گفته می‌شود. توانایی لنفوسیت‌ها در لانه‌گزینه پی‌درپی و گذرای آن‌ها، در اعضای لنفوئید ثانویه و بازگشت آن‌ها به خون، بازگردش[2] نامیده می‌شود.

فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما از خون به محل عفونت و آسیب بافتی التهاب[3] خوانده می‌شود. التهاب پس از شناسایی میکروب‌ها و بافت‌های مرده توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی آغاز شده و در طی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی بهبود یافته و تداوم می‌یابد. این فرآیند موجب هدایت و ورود سلول‌ها و مولکول‌های دفاعی میزبان به جایگاهی که نیاز به مبارزه با عامل بیگانه است، می‌شود. فرآیندهای مشابه، مسئول ایجاد آسیب بافتی و اساس ایجاد بسیاری از بیماری‌های مهم هستند. در فصل ۴ در مبحث ایمنی ذاتی و در مبحث بیماری‌های التهابی در فصل نوزدهم در مورد التهاب بحث خواهد شد.

مروری کلی بر مهاجرت لکوسیت‌ها

لانه‌گزینی و فراخوانی لکوسیت در هر بافت با بعضی اصول مشترک صورت می‌گیرد:

- لنفوسیت‌های مبتدی به‌طور عمده به اعضای لنفوئید ثانویه مهاجرت می‌کنند و چه شرایط التهابی برقرار باشد و چه نباشد، به دیگر بافت‌ها مهاجرت نمی‌کنند که این لنفوسیت‌ها از پیش با آنتی‌ژن فعال شده باشند (به‌عنوان نمونه لنفوسیت‌های اجرایی). هم‌چنین لکوسیت‌ها و رده میلوئید به‌طور ترجیحی در بافت‌هایی که دچار عفونت یا آسیب شده باشند، لانه‌گزینی می‌کنند.
- لانه‌گزینی و فراخوانی لکوسیت‌ها نیازمند اتصال موقت لکوسیت‌ها به اندوتلیال پوشاننده رگ‌های خونی است که در این فرآیند مولکول‌های غشایی هر دو طرف یعنی مولکول‌های سطح لکوسیت‌ها (گیرنده‌های لانه‌گزینی و گیرنده‌های کموکاینی) و نیز سطح سلول‌های اندوتلیال (آدرسین‌ها و کموکاین‌ها)، درگیر می‌شوند.
- سلول‌های اندوتلیال موجود در جایگاه‌های عفونت و آسیب بافتی با سایتوکاین‌ها و ترشح شده از ماکروفاژها و دیگر سلول‌های بافتی در این جایگاه‌ها فعال شده، در نتیجه بروز مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها را افزایش می‌دهند.

از آنجا که به‌طور معمول، بروز مولکول‌هایی که چسبنگی لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال را میانجی‌گری می‌کنند، به فعال‌شدن این سلول‌ها وابسته است؛ لکوسیت‌ها به‌طور عمده تنها هنگامی که نیاز باشد مانند برخورد با میکروب‌ها یا بافت‌های نکروزه، به اندوتلیوم مهاجرت می‌کنند. این موارد، مهم‌ترین محرک‌های رایج برای فعال شدن لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال است.

فراخوانی لکوسیت از خون به درون بافت‌ها ابتدا به چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی و سپس حرکت از میان اندوتلیوم و غشای پایه به درون بافت خارج رگی ارتباط دارد. این امر روندی چند مرحله‌ای است که هر مرحله از طریق انواع مختلفی از مولکول‌ها از جمله کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی هماهنگ و هدایت می‌شود. فرآیندی اساسی و مشابه برای لانه‌گزینی انواع مختلفی از لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، و لنفوسیت‌های مبتدی و اجرایی) در انواع مختلفی از بافت‌ها (اعضای لنفوئید ثانویه، بافت‌های آلوده) اتفاق می‌افتد. هر چند که کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان اختصاصی، سبب مهاجرت انواع مختلف سلول‌ها در مسیرهای متفاوت می‌شوند. پیش از توضیح روند مزبور، ویژگی و عملکردهای مولکول‌های چسبان و کموکاین‌هایی که در فراخوانی لکوسیت‌ها نقش دارند، بیان خواهند شد.

نقش مولکول‌های چسبان سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیل در فراخوانی لکوسیت

چسبیدن لکوسیت‌های در حال گردش به سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها، با دو گروه از مولکول‌ها که سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها نامیده می‌شوند و نیز لیگاندهای آن‌ها

---

1. Leukocyte homing
2. recirculation
3. Inflammation

میانجیگری می‌شود. بروز این مولکول‌ها در انواع مختلف لکوسیت‌ها و در رگ‌های خونی جایگاه‌های گوناگون، متغیر است و همین تفاوت‌ها است که باعث می‌شود کدام سلول‌ها به‌طور ترجیحی به کدام بافت‌ها مهاجرت کنند.

سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین

سلکتین‌ها مولکول‌های چسبان اتصالی به کربوهیدرات‌ها در سطح غشای پلاسمایی هستند که میانجی‌گری چسبیدن اولیه لکوسیت‌های گردشی با میل پیوندی پایین به اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی هستند (جدول ۱-۳). دمین خارج سلولی سلکتین‌ها شبیه لکتین‌های نوع C است. به این دلیل به این نام خوانده می‌شوند که آن‌ها به ساختارهای کربوهیدراتی (تعریف لکتین) با واسطه کلسیم متصل می‌شوند. سلکتین‌ها و لیگاندهای آن‌ها بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بروز می‌یابند.

دو نوع از سلکتین‌ها در سلول‌های اندوتلیال بروز می‌یابند، سلکتین -P (CD62P)[1] و سلکتین -E (CD62E)[2]. نخستین‌بار در پلاکت‌ها شناسایی شد و به‌همین دلیل سلکتین -P نام گرفت. این سلکتین در گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول‌های اندوتلیال ذخیره شده و در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی، سایتوکاین‌ها، هیستامین از ماست‌سل‌ها و ترومبین حاصل از انعقاد خون دوباره به سطح سلول باز می‌گردد. سلکتین -E در عرض ۱ تا ۲ ساعت در پاسخ به سایتوکاین‌های اینترلوکین -۱ (IL-1)، عامل نکروزدهنده تومور (TNF) و فرآورده‌های میکروبی نظیر لیپوساکارید (LPS) تولید شده و بر سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. IL-1، TNF و LPS در مبحث التهاب در فصل چهارم بیان می‌شوند.

لیگاندهای سطح لکوسیت‌ها که به سلکتین -E و سلکتین -P بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند، گروه‌های کربوهیدرات‌های پیچیده واجد اسید سیالیک هستند که به خانواده لوئیس X یا لوئیس A تعلق دارند. این گروه‌های کربوهیدراتی در گلیکوپروتئین‌های سطح مختلف گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و برخی از سلول‌های T اجرایی از پیش فعال‌شده و خاطره وجود دارند.

شناخته‌شده‌ترین نمونه از این کربوهیدرات‌ها تتراساکارید سیالیل لوئیس X (sLeX) می‌باشد. نوعی گلیکوپروتئین غشایی لکوسیت‌ها به نام لیگاند نوع یک سلکتین -P[3] (PSGL-1)، برای بروز لیگاندهای کربوهیدراتی سلکتین -P تحت تأثیر تغییرات پس از ترجمه قرار می‌گیرد. چندین مولکول نظیر گلیکوپروتئین PSGL-1، لیگاند نوع یک سلکتین -E و برخی از گلیکولیپیدها احتمال دارد که لیگاندهای کربوهیدراتی را برای سلکتین -E نمایان سازد.

سومین سلکتین که سلکتین -L (CD62L)[4] خوانده می‌شود، بر سطح لکوسیت‌ها و نه بر سطح سلول‌های اندوتلیال، بارز می‌شود. لیگاندهای سلکتین -L، سیالوموسین‌های سطح سلول‌های لیگاند سلکتین -L، سیالوموسین‌های سطح سلول‌های اندوتلیال می‌باشند که بیان آن‌ها با فعال‌شدن ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌ها، افزایش می‌یابند. شاخص اصلی شناسایی که موجب اتصال سلکتین -L به این سیالوموسین‌ها می‌شود، ۶- سولفوسیالیل لوئیس X می‌باشد. بروز این لیگاندها پس از فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال تحت تأثیر سایتوکاین‌ها افزایش می‌یابد. سلکتین -L سطح نوتروفیل‌ها واسطه اتصال این سلول‌ها به سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد که با اثر IL-1، TNF و دیگر سایتوکاین‌های تولید شده در موضع التهاب فعال شده‌اند. در ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌های T مبتدی برای لانه‌گزینی در گره‌های لنفاوی از طریق سلکتین -L به وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند اختصاص‌یافته‌ای متصل می‌شوند. لیگاندهای سیالوموسینی روی وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند که به سلکتین -L روی لنفوسیت‌های بکر می‌چسبند، در مجموع آدرسین گره محیطی (PNAd)[5] نامیده می‌شود. بنابراین سلکتین -L برای لانه‌گزینی لنفوسیت‌های T مبتدی حائز اهمیت است. لکوسیت‌هایی که سلکتین -L و لیگاندهای کربوهیدراتی سلکتین -P و سلکتین -E را در نواحی رأسی میکروویلی خود بارز می‌کنند، باعث تسهیل برهم‌کنش آن‌ها با مولکول‌های سطح سلول اندوتلیال می‌شوند.

1. P-selectin　　2. P-selectin
3. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)
4. L-selectin
5. Peripheral node addressin

جدول ۱-۳ مولکول‌های اصلی چسبان لکوسیت ـ اندوتلیال

خانواده	مولکول	توزیع	لیگاند (مولکول؛ نوع سلول)
سلکتین	سلکتین -P (CD62P)	اندوتلیوم فعال‌شده با هیستامین یا ترومبین	سیالیل لوئیس X بر سطح PSGL-1 و دیگر گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره)
	سلکتین -E (CD62E)	اندوتلیوم فعال‌شده با سایتوکاین‌ها (TNF, IL-1)	سیالیل لوئیس X (نظیر CLA-1) بر روی گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره)
	سلکتین -L (CD62L)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (مبتدی و خاطره مرکزی) و سلول‌های B (مبتدی)	سیالیل لوئیس X/PNAd در سطح GlyCAM-1، CD34، MadCAM-1 و غیره، اندوتلیوم (HEV)
اینتگرین‌ها	LFA-1(CD11aCD18)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (مبتدی، اجرایی و خاطره) سلول B (مبتدی)	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)، اندوتلیوم (افزایش بروز از طریق اثر سایتوکاین)
	Mac 1 (CD11bCD18)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ اندوتلیوم (افزایش بروز از طریق اثر سایتوکاین)
	VLA-4(CD49aCD29)	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (مبتدی، اجرایی و خاطره)	VCAM-1 (CD106)، اندوتلیوم (افزایش بروز از طریق اثر سایتوکاین)
	$\alpha_4\beta_7$(CD49 dCD29)	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (لانه‌گزینی در روده، مبتدی، اجرایی، خاطره)، سلول‌های B (لانه‌گزینی کرده در روده)	VCAM-1 (CD106)MadCAM-1، اندوتلیوم در روده و بافت لنفوئید وابسته به روده

CLA-1= آنتی‌ژن لنفوسیتی ـ جلدی یک؛ GlyCAM-1= مولکول چسبان سلولی حاوی گلیکان نوع یک؛ HEV= وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند؛ ICAM-1= مولکول چسبان بین سلولی نوع یک؛ LFA-1= آنتی‌ژن کارکردی لکوسیتی نوع یک؛ MadCAM-1= مولکول چسبان سلولی ـ آدرسین مخاطی نوع یک؛ PNAd= ادرسین گره محیطی؛ PSGL-1= لیگاند نوع یک گلیکوپروتئین سلکتین -P؛ TNF= عامل نکروزدهنده تومور؛ VCAM-1= مولکول چسبان بین رگ‌های نوع یک؛ VLA-4= آنتی‌ژن بسیار دیررس چهار.

اینتگرین‌ها و لیگاندهای اینتگرین

اینتگرین‌ها، پروتئین‌های سطحی سلول هستند که از دو زنجیره پلی‌پپتیدی ناهمسان تشکیل شده‌اند که با اتصال غیرکووالان به همدیگر متصل شده‌اند. اینتگرین‌ها از طریق برهم‌کنش اختصاصی با لیگاندهای متنوعی، سبب اتصال سلول به سلول‌های دیگر یا به بستر (ماتریکس) خارج سلولی می‌شوند. بیش از ۳۰ نوع اینتگرین متفاوت وجود دارد که همه آن‌ها ساختار پایه مشترکی دارند. اینتگرین‌ها متشکل از یک نوع زنجیره آلفا، از میان بیش از ۱۵ نوع زنجیره آلفا، و یک نوع زنجیره β، از میان هفت نوع زنجیره بتا، می‌باشند. سر کروی خارج سلولی هر دو زنجیره در اتصال بین دو زنجیره و اتصال به لیگاندهایشان باواسطه کاتیون‌های دوظرفیتی شرکت دارند.

دمین‌های سیتوپلاسمی اینتگرین‌ها با اجزای اسکلت سلولی (شامل وینکولین، تالین، اکتین، α- اکتینین و تروپومیوزین) برهم‌کنش می‌دهند. نام این خانواده پروتئینی از این ایده منشأ گرفته که این پروتئین‌ها هنگام اتصال به لیگاندهای خارج‌سلولی خود، بین پیام‌هایی که حرکت وابسته به اسکلت سلولی، تغییرشکل و بیگانه‌خواری را سامان‌دهی می‌کند، هماهنگی (یکپارچگی) ایجاد می‌نمایند.

در سیستم ایمنی دو اینتگرین مهمی که بر سطح لکوسیت‌ها بارز می‌شوند، **LFA-1** (آنتی‌ژن وابسته به کارکرد لکوسیت نوع -۱[1] که به‌طور دقیق‌تر $\beta_2\alpha_L$ یا CD11aCD18 نامیده می‌شود) و **VLA-4** (آنتی‌ژن بسیار

1. Leukocyte function-associated antigen-1

دیررس -۴[1]، یا $\beta_1\alpha_4$ یا CD49dCD29) می‌باشند (بازگشت به جدول ۱-۳). لیگاند مهم برای LFA-1 مولکول چسبان بین سلولی -۱[2] (ICAM-1، CD54) می‌باشد که گلیکوپروتئینی غشایی بر سطح سلول‌های اندوتلیال فعال‌شده با سایتوکاین و انواع سلول‌های دیگر شامل لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها می‌باشد. بخش خارج سلولی ICAM-1 از دمین‌های کروی تشکیل شده است که از لحاظ شباهت توالی و شکل ساختار سوم دمین‌ها به مولکول‌های ایمونوگلوبولین شباهت دارند و دمین ایمونوگلوبینی (Ig) خوانده می‌شوند. بسیاری از پروتئین‌ها در سیستم ایمنی دارای دمین‌های ایمونوگلوبولینی هستند و به خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی تعلق دارند (بازگشت به فصل ۵). اتصال LFA-1 به ICAM-1 برای برهم‌کنش بین لکوسیت با سلول‌های اندوتلیال (در ادامه بحث خواهد شد) و برهم‌کنش لنفوسیت‌های T با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ضروری است (بازگشت به فصل ۶). دو نوع دیگر از لیگاندهای خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین برای LFA-1 شامل ICAM-2، که بر سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود، و ICAM-3، که بر سطح لنفوسیت‌ها بروز می‌کند، می‌باشند. VLA-4 به مولکول چسبان رگ‌ها، نوع -۱ (CD106، **VCAM-1**) اتصال می‌یابد. این پروتئین، عضوی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی بوده و در برخی از بافت‌ها بر سطح سلول‌های اندوتلیال فعال‌شده با سایتوکاین بارز می‌شود. این اتصال برای فراخوانی لکوسیت‌ها به جایگاه‌های التهاب ضروری است. دیگر اینتگرین‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش دارند. برای نمونه Mac-1 (CD11bCD18، $\beta_2\alpha_m$) که بر سطح مونوسیت‌های گردشی وجود دارد، به ICAM-1 متصل شده و باعث اتصال به اندوتلیوم می‌شود. Mac-1 هم‌چنین به‌عنوان گیرنده کمپلمان عمل نموده و به ذرات اپسونیزه شده با محصولی از فعال‌شدن کمپلمان، به نام قطعه C3b غیرفعال (iC3b)، اتصال می‌یابد (در فصل‌های ۴ و ۱۳ بحث می‌شود). بنابراین موجب افزایش بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌شود.

یکی از ویژگی‌های مهم اینتگرین‌ها توانایی آن‌ها در پاسخ به پیام‌های درون سلولی به‌صورت افزایش سریع میل پیوندی برای لیگاندهایشان است (شکل ۲-۳). این ویژگی را فعال‌شدن اینتگرینی می‌گویند و در پاسخ به پیام‌های حاصل از اتصال کموکاین به گیرنده‌های کموکاینی و در سلول‌های T هنگام اتصال آنتی‌ژن به گیرنده‌های آنتی‌ژنی رخ می‌دهد. به‌کارگیری کموکاین‌های گیرنده‌های آنتی‌ژنی باعث القای پیام‌های بیوشیمیایی درون سلول‌ها می‌شوند که پروتئین‌های متصل به GTP (با جزئیات بیش‌تر در فصل ۷ شرح داده می‌شود) را درگیر می‌کند و در نهایت موجب ارتباط مولکول‌های خانواده RAP و پروتئین‌های واکنش دهنده با اسکلت سلولی، با دنباله‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های اینتگرین می‌گردد. در نتیجه باعث تغییرات فضایی در دمین‌های بیرون سلولی اینترین‌ها می‌شود که منجر به افزایش میل پیوندی آن‌ها می‌گردد. در حالت میل پیوندیکم، پایانه‌های دمین‌های خارج سلولی هر یک از زیرواحدهای اینتگرین به‌نظر اندکی خمیده می‌باشند و بدین ترتیب سرهای کروی متصل‌شونده به لیگاند نزدیک غشا هستند. در پاسخ به تغییرات در دنباله سیتوپلاسمی، پایانه‌های دمین‌های خارج سلولی از حالت خمیدگی خارج شده و سبب دورشدن سرهای کروی از غشا می‌گردند و در این وضعیت سرهای کروی به‌طور کارآمدتری به لیگاند خود متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۲-۳). فرآیندی که به کمک آن در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها و کموکاین‌ها پیام‌های درون سلولی، ایجاد می‌شود و با تغییر در کارکردهای دمین‌های بیرون سلولی اینتگرین‌ها همراه می‌باشد، پیام‌رسانی درون به خارج نامیده می‌شود.

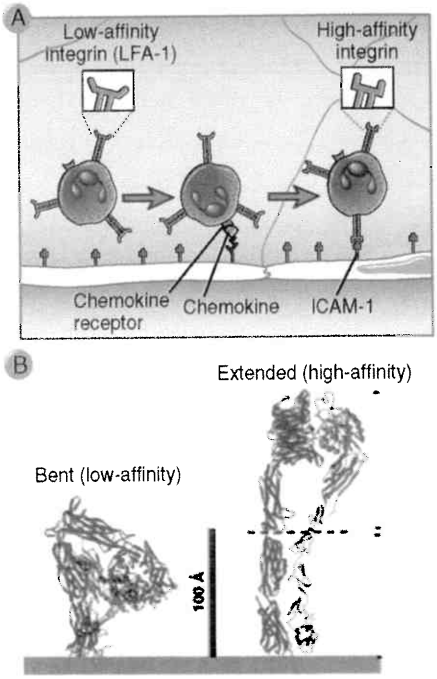
کموکاین‌ها هم‌چنین باعث تجمع اینتگرین‌ها در سطح غشا می‌شوند. پیامد این افزایش میل پیوندی تام[3]، برهم‌کنش اینتگرین‌ها با لیگاندهایشان بر سطح سلول‌های اندوتلیال و بنابراین اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌باشد.

کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی

کموکاین‌ها خانواده بزرگی از سایتوکاین‌های با ساختار مشابه هستندکه سبب تحریک حرکت لکوسیتی و تنظیم

---

1. Very late antigen-4
2. Intercellular adhesion molecule-1
3. Avidity



شکل ۲-۳. فعال‌شدن اینتگرین. A. اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌های خون در حالت عادی در شرایط با میل پیوندی کم قرار دارند. اگر لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال نزدیک شوند مانند زمانی که چرش لکوسیت‌ها به‌واسطه سلکتین‌ها اتفاق می‌افتد، کموکاین‌های سطح اندوتلیال به گیرنده‌های کموکاین بر سطح لکوسیت متصل می‌شود. اتصال کموکاین‌ها به گیرنده‌های خود موجب فعال‌شدن اینتگرین‌های لکوسیت و افزایش میل پیوندی برای لیگاندهایشان بر سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شود. **B.** دیاگرام‌های نوارهای شکل ساختارهای خمیده و گسترده اینتگرین لکوسیت را به‌ترتیب در حالت میل پیوندی کم و زیاد را نشان می‌دهند.

مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها می‌شوند. واژه کموکاین مخفف «سایتوکاین‌های کموتاکتیک[1]» می‌باشد. پیش‌تر در مبحث سازمان‌یابی بافت لنفوئیدی در فصل ۲ به نقش کموکاین‌ها اشاره گردید. در این‌جا ویژگی‌های کلی این خانواده سایتوکاینی بیان گردیده و هم‌چنین نقش جداگانه آن‌ها در سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی خلاصه شده است. در جدول ۲-۳ انواع اصلی کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها فهرست شده است.

ساختار، تولید و گیرنده‌های کموکاین

حدود ۵۰ نوع کموکاین در انسان وجود دارد. همه آن‌ها پلی‌پپتیدهایی ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که دارای دو حلقه دی سولفیدی درونی می‌باشند. کموکاین‌ها براساس تعداد موقعیت بنیان‌های سیستئین در انتهای آمینی (N- ترمینال) به چهار خانواده تقسیم‌بندی می‌شوند. دو خانواده اصلی کموکاین‌ها عبارتند از: کموکاین‌های CC (هم‌چنین β خوانده می‌شوند) که دو بنیان سیستئین مجاور هم می‌باشند و کموکاین‌های خانواده CXC (یا α) که دو بنیان سیستئین با اسیدآمینه دیگری از هم جدا شده‌اند. تفاوت این دو زیرخانواده در سازمان‌یابی آن‌ها در دو مجموعه ژنی مجزا می‌باشد. تعداد اندکی از کموکاین‌ها دارای یک بنیان سیستئین (خانواده C) یا دو بنیان سیستئین که با سه اسیدآمینه از هم جداشده‌اند (CX_3C) می‌باشند. کموکاین‌ها در ابتدا براساس نحوه شناسایی و یا پاسخ‌هایی که تحریک می‌کردند، نام‌گذاری می‌شدند. در سال‌های اخیر نوعی نام‌گذاری استاندارد براساس این که کموکاین‌ها به کدام گیرنده‌ها متصل می‌شوند، مورد استفاده قرار می‌گیرند (بازگشت به جدول ۲-۳). اگرچه استثناهایی هم وجود دارد، اما اکثر کموکاین‌های CC و گیرنده‌هایشان موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها و بیش‌تر کموکاین‌های CXC و گیرنده‌هایشان موجب فراخوانی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها می‌شوند.

کموکاین‌های زیرخانواده CC و CXC از لکوسیت‌ها و انواع مختلفی از سلول‌های بافتی از قبیل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها تولید می‌شوند. در بسیاری از این سلول‌ها، ترشح کموکاین‌ها در نتیجه شناسایی میکروب‌ها با گیرنده‌های مختلف سلولی سیستم ایمنی ذاتی القا می‌شود که در فصل ۴ مورد بحث قرار می‌گیرد. افزون بر این سایتوکاین‌های التهابی، به‌طور عمده، شامل TNF و IL-1 و IL-17 سبب القای تولید کموکاین می‌شوند. هم‌چنین چندین کموکاین CC از سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن تولید می‌شوند که باعث ایجاد ارتباط بین سیستم ایمنی تطبیقی و فراخوانی لکوسیت‌های التهابی می‌گردند.

1. Chemoattractant cytokine

جدول ۲-۳ کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی

کموکاین	نام اصلی (اولیه)	گیرنده کموکاین	کارکرد اصلی
کموکاین CC			
CCL1	I-309	CCR8	فراخوانی مونوسیت و مهاجرت سلول اندوتلیال
CCl2	MCP-1	CCR2	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL3	MIP-1α	CCR1,CCR5	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL4	MIP-1β	CCR5	فراخوانی سلول T، سلول دندریتیک، مونوسیت، سلول NK، گیرنده HIV
CCL5	RANTES	CCR1,CCR3,CCR5	فراخوانی لکوسیت مختلط
CCL7	MCP-3	CCR1,CCR2,CCR3	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL8	MCP-2	CCR3,CCR5	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL9	MIP-1γ	CCR1	فراخوانی سلول دندیتیک و تمایز استئوکلاست
CCL11	ائوتاکسین	CCR3	فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و T_H2
CCL12	MCP-5	CCR2	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL13	MCP-4	CCR2,CCR3	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL14	HHC-1	CCR1,CCR5	
CCL15	MIP-1δ	CCR1,CCR3	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط
CCL16	HHC-4	CCR1,CCR2	فراخوانی مونوسیت و لنفوسیت
CCL17	TARC	CCR4	فراخوانی سلول T
CCL18	DC-CKI	CCR8	لانه‌گزینی لنفوسیت و سلول دندریتیک
CCL19	MIP-3β/ELC	CCR7	مهاجرت سلول T و دندریتیک به درون نواحی پارافولیکولی گره‌های لنفی
CCL20	MIP-3α	CCR6	فراخوانی سلول‌های T_H1 جایگیری سلول‌های دندریتیک در بافت‌ها
CCL21	SLC	CCR7	مهاجرت سلولی T و دندریتیک به درون نواحی پارافولیکولی گره‌های لنفی
CCL22	MDC	CCR4	فراخوانی سلول T و NK
CCL23	MPIF-1	CCR1	مهاجرت مونوسیت، نوتروفیل و سلول T
CCL24	ائوتاکسین -۲	CCR3	فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و T_H2
CCL25	TECK	CCR9	فراخوانی لنفوسیت‌ها لنفوسیت به روده
CCL26	ائوتاکسین -۳	CCR3	فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و T_H2
CCL27	CTACK	CCR10	فراخوانی سلول T به پوست
CCL28	MEC	CCR10	لانه‌گزینی سلول B و T در مخاط
کموکاین‌های CXC			
CXCL1	GPOα	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها
CXCL2	GR0β	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها
CXCL3	GRoγ	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها
CXCL4	PF4	CXCR3B	تجمع پلاکت‌ها
CXCL5	ENA-78	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها
CXCL6	GCP-2	CXCR1,CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها
CXCL7	NAP-2	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها

جدول ۲-۳ کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی (ادامه)

کموکاین	نام اصلی (اولیه)	گیرنده کموکاین	کارکرد اصلی
CXCL8	IL-8	CXCR1,CXCR2	فراخوانی نوتروفیل‌ها
CXCL9	Mig	CXCR3	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL10	IP-10	CXCR3,CXCR3B	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL11	I-TAC	CXCR3,CXCR7	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL12	SDF-1$\alpha\beta$	CXCR4	فراخوانی لکوسیت‌های مختلط؛ گیرنده HIV
CXCL13	BCA-1	CXCR5	مهاجرت سلول B، به درون فولیکول و مهاجرت سلول کمکی T فولیکولی به فولیکول‌ها
CXCL14	BRAK		مهاجرت مونوسیت و سلول‌های دندریتیک
XCXL16	-	CXCR6	گیرنده رفتگر ماکروفاژ
کموکاین‌های C			
XCL1	لنفوتاکتین	XCR1	فراخوانی سلول T و سلول NK
XCL2	SCM-1β	XCL2	
کموکاین‌های CX_3C			
CX_3CL1	فرکتالکین	CX_3CR1	فراخوانی سلول T، سلول NK و مونوسیت فعال‌سازی CTL و سلول NK

گیرنده‌های کموکاین‌ها به خانواده بزرگ گیرنده متصل به پروتئین گوانوزین تری‌فسفات (GTP) تعلق دارند (GPCRها) که هفت بار عرض غشا را طی نموده‌اند. این گیرنده‌ها از طریق ارتباط با پروتئین‌های G موجب آغاز پاسخ درون سلولی می‌شوند. در سلول‌های در حال استراحت، گیرنده وابسته به پروتئین G مجموعه پایدار غیرفعالی حاوی GDP تشکیل می‌دهد که به زیرواحد $G\alpha$ متصل است. اشغال این گیرنده با لیگاند، موجب تعویض GDP با GTP می‌شود. شکل متصل به GTP پروتئین G باعث فعال‌شدن چندین آنزیم درون سلولی از جمله ایزوفرم فسفولیپاز C اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول می‌شود که کارکرد آن همراه با افزایش کلسیم درون سلولی و فعال‌شدن پروتئین کیناز C- می‌باشد. پروتئین‌های G سبب تحریک تغییرات اسکلت سلولی و پلیمریزه شدن رشته‌های اکتین و میوزین می‌شود که پیامد آن افزایش تحرک سلولی است. این پیام‌ها هم‌چنین باعث تغییر در ساختار اینتگرین‌های سطحی شده و میل پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاندهایشان را افزایش می‌دهد. گیرنده‌های کموکاین‌ها پس از مواجهه با کموکاین‌ها احتمال دارد به سرعت دچار فروتنظیمی[1] شده که این می‌تواند سازوکاری برای خاتمه پاسخ‌دهی باشد.

ترکیب متفاوت گیرنده‌های کموکاینی مختلف بارز شده بر سطح انواع لکوسیت‌ها باعث ایجاد الگوهای متفاوت در مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شود. تاکنون دو نوع گیرنده مجزا برای کموکاین‌های CC (از CCR1 تا CCR10) و شش نوع گیرنده نیز برای کموکاین‌های CXC (CXCR1 تا CXCR6) و یک گیرنده برای CX_3CL1 (به نام CX_3CR1) شناسایی شده است (بازگشت به جدول ۲-۳). گیرنده‌های کموکاین‌ها بر سطح همه لکوسیت‌ها بارز می‌شوند که بیش‌ترین تعداد و تنوع این گیرنده‌ها در سلول‌های T مشاهده شده است. گیرنده‌های مختلف کموکاینی در اتصال اختصاصی خود به کموکاین با هم همپوشانی دارند. الگوی بروز آن‌ها در سطح سلول‌ها تعیین‌کننده نوع سلول پاسخ‌دهنده به کموکاین‌ها خواهد بود. گیرنده‌های کموکاینی خاصی، به‌ویژ CCR5 و CXCR4، برای اتصال به HIV نقش گیرنده کمکی دارند (بازگشت به فصل ۲۱).

1. Downregulation

فعالیت‌های زیستی کموکاین‌ها

بعضی از کموکاین‌ها در واکنش‌های التهابی از لکوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها و در پاسخ به محرک‌های خارجی تولید می‌شوند. دیگر کموکاین‌ها به‌طور پیوسته در بافت‌ها تولید گردیده و در سازماندهی بافت ایفای نقش می‌کند. فعالیت عمده کموکاین‌ها افزایش چسبندگی لکوسیت‌های در حال گردش به اندوتلیوم به کمک فعال‌سازی اینتگرین‌ها و تحریک جهت‌دار و هدایت لکوسیت‌ها با کمک جذب شیمیایی به بافت‌ها می‌باشد.

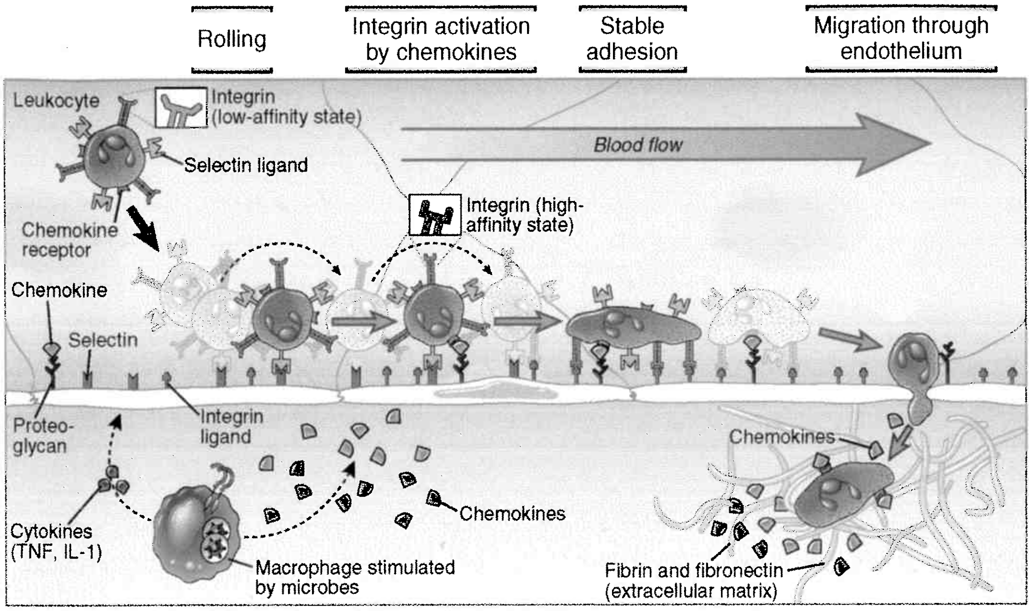
- ***کموکاین‌ها برای فراخوانی لکوسیت‌های گردشی از رگ‌های خونی به بافت خارج رگ ضروری است.*** فراخوانی لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها توسط فعالیت چندین کموکاین تنظیم می‌شود. کموکاین‌های مختلف بر سلول‌های گوناگونی اثر کرده و با انواعی از مولکول‌های چسبندگی بروز یافته، همکاری می‌کنند، بنابراین اساس شرایط التهابی و ارتشاح[1] سلول‌ها را کنترل می‌کنند. کموکاین‌ها دارای دو نقش در التهاب می‌باشند:
  - ***افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم.*** کموکاین‌های ساخته شده در بافت‌ها، به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات سطح سلول‌های اندوتلیال که وریدچه‌های پس‌مویرگی را می‌پوشانند، متصل می‌شوند. کموکاین‌های متصل، با این روش به لکوسیت‌های در حال گردش شده و موجب چسبندگی آن‌ها به کمک برهم‌کنش‌های مولکول‌های چسبندگی به سطح اندوتلیالی می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال موجب فراهم آمدن یک افزایش غلظت موضعی از کموکاین‌ها می‌گردد که آن را برای اتصال به گیرنده‌های کموکاین روی لکوسیت‌ها، توانا می‌کند. پیام‌های گیرنده‌های کموکاین منجر به افزایش میل پیوندی اینتگرین‌ها شده و در نتیجه موجب اتصال محکم لکوسیت‌ها می‌شود که یک مرحله حیاتی برای مهاجرت لکوسیت‌ها و خروج آن‌ها از رگ‌های خونی به بافت‌های خارج رگی است.
  - ***مهاجرت لکوسیت‌ها به جایگاه عفونت یا آسیب بافتی.*** کموکاین‌های ساخته شده در بافت‌های خارج رگی بر لکوسیت‌ها اثر می‌کنند و افزون بر تحریک جریان خون به آن ناحیه، موجب به حرکت واداشتن لکوسیت‌ها در پی یک شیب غلظتی از پروتئین‌های ترشح شده تا رسیدن به منبع آن می‌شوند به این فرآیند کموکینز یا جنبش کموکاینی می‌گویند. بنابراین لکوسیت‌ها با این شیوه به سمت سلول‌های آلوده یا آسیب‌دیده، مهاجرت می‌کنند.
- ***کموکاین‌ها در تکامل اعضای لنفوئید نقش داشته و عبور و مرور لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها از طریق بافت لنفوئید محیطی را تنظیم می‌کنند.*** کارکرد کموکاین‌ها در سازمان‌یابی بافت لنفوئید از لحاظ آناتومی در فصل دوم مورد بحث قرار گرفت.
- ***کموکاین‌ها برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک از جایگاه‌های عفونت به درون گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده ضروری هستند.*** سلول‌های دندریتیک در بافت‌های محیطی با میکروب‌ها فعال شده و سپس برای آگاه نمودن لنفوسیت‌های T از وجود عفونت به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند (در فصل ششم بحث خواهد شد). این مهاجرت مستلزم افزایش بروز CCR7 در سطح سلول‌های دندریتیک در پاسخ به شناسایی میکروب‌ها می‌باشد. CCR7 به سلول دندریتیک این اجازه را می‌دهد که به دو کموکاین تولیدشده در گره‌های لنفاوی یعنی CCL19 و CCL21 متصل شود. هم‌چنین CCR7 به‌عنوان گیرنده کموکاینی بر سطح سلول‌های T مبتدی بیانگر آن است که چگونه تجمع سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T مبتدی در یک مکان در گره‌های لنفاوی موجب می‌شود، سلول‌های دندریتیک بتوانند آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه نمایند.

برهم‌کنش‌های لکوسیت ـ اندوتلیال و فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها

سلکتین‌ها اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها به‌طور هماهنگ با هم عمل نموده تا برهم‌کنش لکوسیت ـ اندوتلیال که برای مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها ضروری است را کنترل

---

1. Infiltration



شکل ۳-۳. برهم‌کنش‌های چندمرحله‌ای لکوسیت ـ اندوتلیال باعث فراخوانی لکوسیت به درون بافت‌ها می‌شود. در جایگاه‌های عفونت ماکروفاژها که با میکروب‌ها برخورد نموده‌اند. سایتوکاین‌هایی (نظیر TNF و IL-1) تولید می‌نمایند که سلول‌های اندوتلیال نزدیک وریدچه‌ها را برای تولید سلکتین‌ها (لیگاندهای اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها) فعال می‌سازند. سلکتین‌ها میانجی اتصال ضعیف و غلتیدن لکوسیت‌های خون در سطح اندوتلیوم می‌باشند و فشار حاصل از جریان خون باعث غلتیدن لکوسیت‌ها بر سطح اندوتلیال می‌شود. کموکاین‌های تولیدشده در بافت‌های محل عفونت با سلول‌های اندوتلیال بر سطح سلول‌های اندوتلیال نمایان شده و به گیرنده‌های کموکاینی بر سطح لکوسیت‌های در حال گردش متصل می‌گردند. این امر موجب فعال‌شدن اینتگرین‌های لکوسیتی به حالت با میل پیوندی زیاد می‌شود. اینتگرین‌های فعال‌شده به لیگاندهای عضو خانواده بزرگ ایمونولگوبولینی بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل شده و سبب اتصال محکم لکوسیت‌ها می‌شوند. لکوسیت‌ها سپس به محل اتصال‌های بین سلولی میان سلول‌های اندوتلیال متصل شده و از طریق دیواره وریدی مهاجرت می‌کند. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T به اجبار از سازوکارهای مشابهی برای مهاجرت از خون استفاده می‌کنند.

کنند. مطالعه برهم‌کنش‌ها در آزمایشگاه (in vitro) و در شرایط بدن (in vivo)، با استفاده از تکنیک‌های میکروسکوپی Intravital نوعی وقایع متوالی را نشان داده است که برای مهاجرت بیش‌تر لکوسیت‌ها به بیش‌تر بافت‌ها مشترک است (شکل ۳-۳). این وقایع شامل مراحل زیر است:

- ***غلتیدن لکوسیت‌ها بر روی اندوتلیوم با میانجی‌گری سلکتین.*** در پاسخ به میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده (مانند IL-1 و TNF) از ماکروفاژها و دیگر سلول‌های بافتی که با میکروب‌ها مواجهه شده‌اند و دیگر میانجی‌ها مانند هیستامین و ترومبین که ممکن است در واکنش‌های التهابی گوناگون ساخته شوند. سلول‌های اندوتلیال پوشاننده وریدچه‌های پس‌مویرگی فعال می‌شوند.

سایتوکاین‌ها، بروز سطحی سلکتین -E را القا کرده و دیگر میانجی‌ها موجب بروز سلکتین -P در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. در جایگاه‌های التهاب، رگ‌های خونی گشادشده و جریان خون کاهش می‌یابد.

در نتیجه لکوسیت‌هایی که بزرگتر از گلبول‌های قرمز می‌باشند، تمایل به دور شدن از مرکز جریان خون داشته و به حاشیه رگ‌ها نزدیک‌تر می‌شوند. به این فرآیند حاشیه‌نشینی می‌گویند.

این فرآیند به لیگاندهای سلکتین -E و سلکتین -P بارز شده در سطح میکروویلی‌های لکوسیت‌ها این اجازه را می‌دهد تا به سلکتین‌های سطح سلول‌های اندوتلیال بچسبند. به‌دلیل آنکه برهم‌کنش سلکتین با لیگاندهای خود دارای میل پیوندی کم ($K_d \sim 100\mu m$) بوده و به آسانی با نیروی حاصل از جریان خون گسیخته می‌شود، در نتیجه، لکوسیت‌ها به‌طور مداوم به سطح اندوتلیال چسبیده و دوباره جدا شده و در طول آن به غلتیدن خود ادامه می‌دهند. این حرکت آهسته لکوسیت‌ها بر سطح اندوتلیوم به عوامل محرک بعدی اجازه می‌دهد که در فرآیند چند مرحله‌ای بر لکوسیت‌ها نمایند.

- ***افزایش میل پیوندی اینتگرین‌ها با میانجی‌گری کموکاین.*** کموکاین‌های عرضه شده در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی در محل یک عفونت به گیرنده‌های خود که در سطح لکوسیت‌های غلتان قرار دارند، می‌چسبند. هم‌چنان‌که پیش‌تر شرح داده شد، این امر موجب اتصال محکم‌تر اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها با لیگاندهای آن‌ها که بر روی سطوح اندوتلیالی قرار دارند، می‌گردد.
- ***اتصال پایدار لکوسیت‌ها به اندوتلیوم با میانجی‌گری اینتگرین.*** هم‌زمان با فعال شدن اینتگرین‌ها، بیان لیگاندهایشان در سطح سلول‌های اندوتلیال با سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی موجود در جایگاه عفونت فراتنظیم[1] می‌شود. این لیگاندها شامل VCAM-1، لیگاند اینتگرین VLA-4 و ICAM-1، لیگاند اینتگرین LFA-1 و اینتگرین‌های Mac-1 می‌باشد. پیامد نهایی این تغییرات، اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم، سازمان‌یابی دوباره اسکلت سلولی و پهن شدن لکوسیت‌ها در سطح اندوتلیال می‌باشد.
- ***مهاجرت لکوسیت‌ها از میان اندوتلیوم.*** در بیش‌تر موارد، لکوسیت‌ها از لابه‌لای سلول‌های اندوتلیال مهاجرت می‌کنند. این فرآیند، مهاجرت بین سلولی خوانده شده و برای رسیدن به بافت‌های خارج رگی انجام می‌شود. مهاجرت بین سلولی به اینتگرین‌های لکوسیتی و لیگاندهای آن‌ها بر سطح سلول‌های اندوتلیال و به دیگر پروتئین‌ها، به‌ویژه CD31 که بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود، ارتباط دارد. این فرآیند نیازمند از هم گسیختگی موقتی و برگشت‌پذیر و پروتئین‌های چسبان و پیوندهای آن‌ها، به‌طور عمده مجموعه کادهرین -VE[2] می‌باشد که سلول‌های اندوتلیال مویرگی را به هم متصل می‌کند. سازوکار مسئول از هم گسیختگی مجموعه کادهرین -VE شامل فعال‌شدن کینازها می‌باشد که در نتیجه اتصال اینتگرین‌های لکوسیتی به ICAM-1 یا VCAM-1 روی می‌دهد. کینازها، انتهای سیتوپلاسمی کادهرین -VE را فسفوریله نموده و موجب از هم گسیختگی برگشت‌پذیر مجموعه چسبان می‌شوند. به‌ندرت مشاهده شده است که لکوسیت‌ها به‌جای این‌که از بین سلول‌های اندوتلیال حرکت کنند، از میان سلول حرکت نمایند. این فرآیندی است که کم‌تر شناخته شده و مهاجرت میان‌سلولی[3] نامیده می‌شود.

مراحل پایه‌ای که گفته شد در مهاجرت تمام لکوسیت‌ها از میان اندوتلیوم دیده می‌شوند. اگرچه نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و زیرگروه‌های گوناگون لنفوسیت‌ها در نوع بافتی که بدان مهاجرت می‌کند و یا در هنگام واکنش‌های التهابی یا در شرایط پایه و عادی چنین کاری را انجام می‌دهند، تفاوت دارند. این اختصاصیت در مهاجرت لکوسیت‌ها بر پایه بروز متمایز ترکیبی از مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌های کموکاینی می‌باشد که با جزئیات بیش‌تر شرح داده خواهد شد.

شواهدی برای نقش اساسی سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها در مهاجرت لکوسیت با مطالعه موش‌های حذف ژن شده و بیماری‌های انسانی که ناشی از جهش ژنتیکی هستند، به‌دست آمده است. برای نمونه موش‌هایی

1. Upregulate
2. VE-cadherin
3. Transcellular migration

که در فوکوزیل ترانسفراز، آنزیم مورد نیاز برای سنتز لیگاندهای کربوهیدراتی که به سلکتین‌ها متصل می‌شوند، نقص دارند، در مهاجرت لکوسیتی و پاسخ‌های ایمنی دارای اختلال بسیار می‌باشند. هم‌چنین کسانی که در یکی از آنزیم‌های ضروری برای بروز لیگاندهای کربوهیدراتی سلکتین E- و سلکتین P- بر سطح نوتروفیل‌ها نقص دارند، مشکلات مشابهی داشته، که موجب ایجاد سندرمی به نام نقص چسبان لکوسیتی نوع ۲- (LAD-2)[1] خواهد شد. (بازگشت به فصل ۲۱). به‌طور مشابه نقص ارثی اتوزوم مغلوب در ژن CD18 که زیرواحد بتای LFA-1 و Mac-1 را رمزدهی می‌کند، علت ایجاد نوعی بیماری نقص ایمنی می‌باشد که نقص چسبان لکوسیتی نوع ۱- (LAD-1)[2] خوانده می‌شود. ویژگی این اختلال‌ها، عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی، نقص در تجمع نوتروفیل در جایگاه عفونت و نقص در فعالیت‌های وابسته به چسبیدن لنفوسیت می‌باشد. جهش‌های ژنی نادر در انسان که مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط‌کننده گیرنده‌های کموکاین با فعال‌سازی اینتگرین‌ها را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، نیز موجب چسبیدن ناقص لکوسیت‌ها و فراخوانی ناقص آن‌ها به بافت‌ها شده، بنابراین دفاع لکوسیتی ناکارآمدی در برابر عفونت‌ها به‌وجود می‌آید که سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ نامده می‌شود (LAD-3).

مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت یا آسیب بافتی

پس از بلوغ نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها در مغز استخوان، آن‌ها وارد خون می‌شوند و در همه بدن گردش می‌کنند. اگرچه این سلول‌ها در خون می‌توانند بعضی از فعالیت‌های بیگانه‌خواری را انجام دهند، اما کارکرد عمده آن‌ها بیگانه‌خواری میکروب‌ها و سلول‌های مرده، در جایگاه‌های بیرون رگی عفونت و در اصل همه نقاط بدن است.

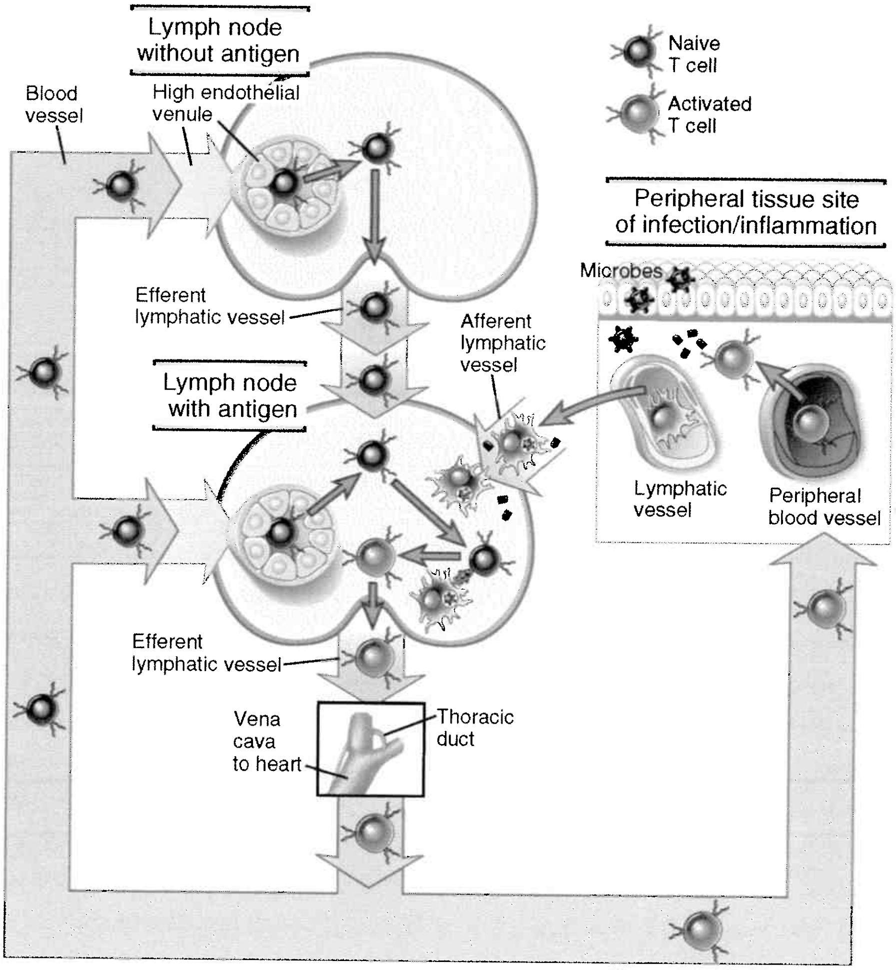
نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون با سلکتین، اینتگرین و کموکاین، طی فرآیندی چندمرحله‌ای که برای مهاجرت همه لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها مشترک است و پیش‌تر بیان شد و هم‌چنین در فصل ۴ با جزئیات بیش‌تر بحث خواهد شد، به جایگاه عفونت و آسیب بافتی فراخوانده می‌شود. فراخوانی مونوسیت‌ها چند ساعت بعد، یعنی پس از توقف فراخوانی نوتروفیل‌ها آغاز گردیده و این روند به‌صورت پیوسته برای چندین روز ادامه می‌یابد. افزون بر این، نوتروفیل‌ها برخلاف مونوسیت‌ها به برخی از جایگاه‌های التهابی هیچ‌گاه فراخوانده نمی‌شود. این تفاوت در مهاجرت نشان‌دهنده اختلاف در بروز مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاینی در سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد.

نوتروفیل‌ها، گیرنده‌های CXCR1 و CXCR2 را بروز می‌دهند. گیرنده‌های مزبور به کموکاین‌های خانواده GRO از قبیل CXCL8 (IL-8) که کموکاین اصلی مهاجرت نوتروفیل‌ها به بافت‌ها است، متصل می‌شوند (بازگشت به جدول ۲-۳). بنابراین فراخوانی زودهنگام نوتروفیل‌ها نشان‌دهنده تولید سریع و زیاد CXCL8 از ماکروفاژهای ساکن در بافت در پاسخ به عفونت‌ها می‌باشد. برخلاف نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌های کلاسیک که عمده‌ترین نوع مونوسیت‌های فراخوانده شده بر جایگاه‌های التهابی می‌باشند، CCR2 را بروز می‌دهند. این گیرنده به چندین کموکاین متصل می‌شود، هر چند که کموکاین اصلی برای فراخوانی مونوسیت CCL2 (MCP-1) می‌باشد. بنابراین فراخوانی مونوسیت زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های ساکن در بافت در پاسخ به عفونت CCL2 را بروز دهند. جمعیت دیگر مونوسیتی که گاهی غیرکلاسیک خوانده می‌شوند، فاقد CCR2 بوده ولی CX_3CR1 را بارز می‌کنند. لیگاند این گیرنده، CX_3CL1 (فرکتالکین نیز گفته می‌شود) می‌باشد که به دو صورت محلول و مولکول متصل به غشا تولید می‌شود و باعث اتصال مونوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شود.

مهاجرت و بازگردش لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌ها به‌طور مداوم و متناوب در گردش خون، مجاری لنفاوی، بافت‌های لنفوئید ثانویه و بافت‌های لنفوئید محیطی گردش می‌کنند. جمعیت‌های متمایز لنفوسیتی این جایگاه‌ها، الگوهای عبور و مرور متفاوتی را دارا می‌باشند (شکل ۴-۳). وقتی که سلول T مبتدی

1. Type-2 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-2)
2. Type-1 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-1)



شکل ۴-۳. مسیرهای بازگردش لنفوسیت T. سلول‌های T مبتدی خون را ترک کرده و به‌طور ترجیحی از طریق HEV وارد گره‌های لنفی می‌شوند. سلول‌های دندریتیک حامل آنتی‌ژن، از طریق رگ‌های لنفاوی وارد گره لنفی می‌گردند. اگر سلول‌های T آنتی‌ژن را شناسایی کنند، فعال می‌شوند و دوباره از طریق مجاری لنفاوی وابران و مجرای صدری که به بزرگ سیاهرگ زبرین می‌پیوندد و سپس به قلب می‌رود، به گردش شریانی باز می‌گردند. سلول‌های T اجرایی و خاطره به‌طور ترجیحی خون را ترک کرده و از طریق وریدچه‌های جایگاه‌های عفونت به بافت‌های محیطی می‌روند. بازگردش از طریق اعضای لنفوئید محیطی دیگر به‌غیر از گره‌های لنفاوی نشان داده نشده است.

بالغ، از تیموس وارد خون می‌شود در گره‌های لنفاوی، طحال یا بافت‌های لنفوئید مخاطی لانه‌گزینی کرده و به نواحی سلول T این بافت‌های لنفوئید ثانویه وارد می‌شود. چنان‌چه سلول T آنتی‌ژن را در این جایگاه‌ها شناسایی نکند به‌صورت مبتدی باقی‌مانده و از طریق لنف گره یا بافت مخاطی را ترک کرده و در نهایت به درون جریان خون باز می‌گردد. سلول T مبتدی زمانی که به درون خون باز گردد، دوباره لانه‌گزینی را در دیگر گره‌های لنفاوی ثانویه تکرار می‌کند. این الگوی عبور و مرور لنفوسیت‌های مبتدی

را بازگردش لنفوسیت[1] می‌گویند. بازگردش لنفوسیتی سبب می‌شود که شانس مواجهه با آنتی‌ژن که احتمال دارد در هر جای بدن یافت شود، برای تعداد محدودیت لنفوسیت‌های مبتدی تولید شده در تیموس که اختصاصی آنتی‌ژن بیگانه هستند، افزایش یابد. لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی نموده و فعال شده‌اند، تکثیر و تمایز یافته و هزاران سلول اجرایی و خاطره را در بافت‌های لنفوئید ثانویه تولید می‌کنند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره احتمال دارد به درون خون باز گشته و سپس به درون جایگاه عفونت یا التهاب در بافت‌های محیطی (غیرلنفوئید) مهاجرت کنند. برخی از زیرگروه‌های لنفوسیت‌های اجرایی به‌طور ترجیحی به بعضی از بافت‌های خاص، نظیر پوست یا روده مهاجرت می‌کند (بازگشت به فصل ۱۴). با وجود الگوی لانه گزینی[2] مختلف می‌توان مطمئن بود که زیرگروه‌های متفاوت لنفوسیتی در بافتی که به آن‌ها نیاز است، به محیط میکروشیمیایی وارد می‌شوند تا با انواع مختلف میکروب‌ها مقابل کنند و در بافتی که به آن‌ها نیاز نیست بیهوده باقی نمانند. در ادامه این فصل، سازوکارها و مسیرهای بازگردش لنفوسیتی و لانه گزینی تشریح خواهد شد. البته بحث بیش‌تر درباره لنفوسیت‌های T خواهد بود، زیرا دانسته‌های ما درباره جابه‌جایی آن‌ها در بافت‌ها بیش‌تر از بازگردش لنفوسیت‌های B است. اما به نظر می‌رسد بسیاری از همان سازوکارها در هر دو نوع سلول اجرا می‌شوند.

بازگردش لنفوسیت‌های T مبتدی بین خون و اعضای لنفوئید ثانویه

بازگردش لنفوسیت T به سازوکارهایی که باعث کنترل ورود سلول‌های T مبتدی از خون به گره‌های لنفاوی و هم‌چنین به پیام‌های مولکولی که خروج سلول‌های Tمبتدی را از گره‌ها کنترل می‌کنند، مربوط می‌شود. ما این دو سازوکار را به‌طور جداگانه بررسی خواهیم کرد.

مهاجرت سلول‌های T مبتدی به گره‌های لنفی

سازوکارهای لانه گزینی که سلول‌های T مبتدی را به گره‌های لنفی می‌کشاند، بسیار کارآمد هستند. به‌طوری که روزانه 25×10^9 لنفوسیت از گره‌های لنفاوی عبور می‌کنند. هر لنفوسیت به‌طور میانگین روزانه یک‌بار از یک گره لنفی عبور می‌کند. التهاب بافت محیطی که به‌طور معمول همراه با عفونت است باعث افزایش چشمگیر جریان خون گره‌های لنفی شده و پس از آن، هجوم سلول T به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده در محل التهاب، افزایش می‌یابد. در همین زمان خروج سلول‌های T در گره‌های لنفاوی وابران به‌طور گذرا با سازوکاری که در ادامه بیان خواهد شد، کاهش می‌یابد. بنابراین سلول‌های T در گره‌های لنفاوی جایگاه التهاب، نسبت به دیگر گره‌های لنفاوی برای مدت طولانی‌تری باقی می‌مانند. آنتی‌ژن‌ها در اعضای لنفوئید ثانویه شامل گره‌های لنفاوی، بافت‌های لنفوئید مخاطی و طحال، تغلیظ شده و در این مکان‌ها با سلول‌های دندریتیک بالغ، که تواناترین APC برای القای پاسخ‌های ایمنی در سلول T مبتدی هستند، عرضه می‌شوند (بازگشت به فصل ۶). بنابراین عبور و حبس شدن گذرای سلول‌های مبتدی در اعضای لنفوئید ثانویه احتمال برخورد اختصاصی آن‌ها با آنتی‌ژن و شروع پاسخ ایمنی تطبیقی را به حداکثر می‌رساند.

لانه‌گزینی سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی و بافت لنفوئید وابسته به مخاط از طریق وریدهای اختصاص یافته پس مویرگی که وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs) نام داشته و در نواحی سلول T قرار دارند، صورت می‌گیرد. لنفوسیت‌های T مبتدی از طریق جریان خون شریانی وارد بافت‌های لنفوئید ثانویه شده و جریان خون را از طریق وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEV) ترک می‌کنند و به درون استرومای گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌نمایند. این رگ‌ها با سلول‌های اندوتلیالی گرد، و نه مسطح، مفروش شده‌اند و با سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های معمولی که مسطح هستند، فرق دارند (شکل ۵-۳). HEVها در بافت‌های لنفوئید مخاطی نظیر پلاک‌های پی‌یر در روده نیز وجود دارند، ولی طحال فاقد HEV می‌باشد. سلول‌های اندوتلیال در HEVها برای بروز مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها بر سطح خود تخصصی شده‌اند و موجب لانه گزینی انتخابی جمعیت‌های لنفوسیتی خاصی

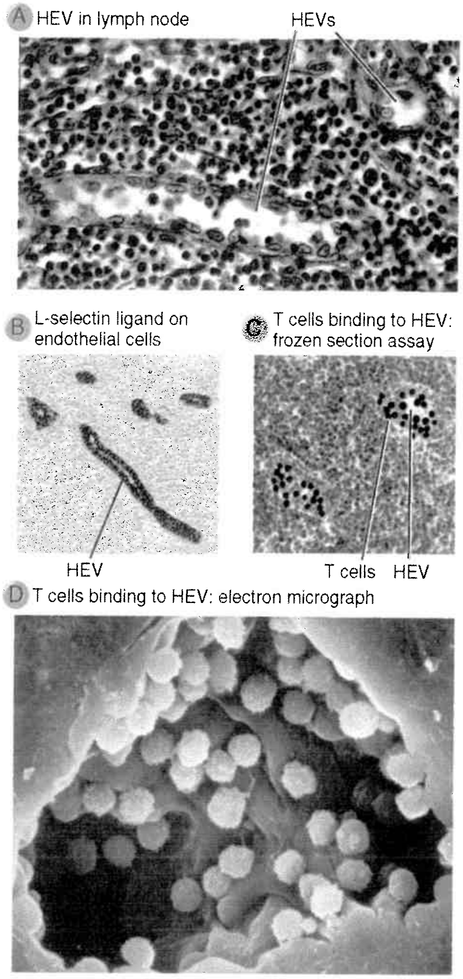
1. Lymphocyte recirculation
2. Homing

می‌شوند. سایتوکاین‌های مشخصی مانند لنفوتوکسین برای تکامل HEVها مورد نیاز هستند. در حقیقت احتمال دارد HEVها در جایگاه‌های لنفاوی خارج از مکان‌های التهاب مزمن که سایتوکاین‌های مزبور به مدت‌های طولانی تولید می‌شوند، نیز ایجاد شوند.

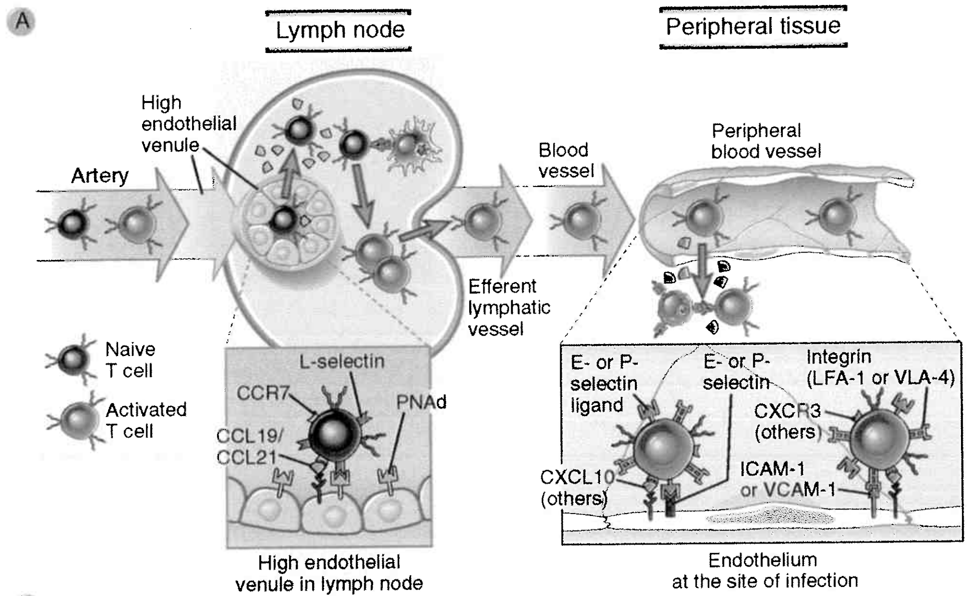
مهاجرت سلول‌های T مبتدی از طریق HEVها از خون به درون پارانشیم گره لنفی روندی چند مرحله‌ای است که عبارت است از: غلتیدن سلول‌ها با میانجی‌گری سلکتین، فعال‌سازی اینتگرین‌ها با میانجی‌گری کموکاین‌ها، اتصال محکم با میانجی‌گری اینتگرین‌ها و عبور سلول‌ها از طریق دیواره رگ. این فرآیندها مشابه مهاجرت دیگر لکوسیت‌ها است که پیش‌تر بیان شد (بازگشت به شکل ۳-۳). اما بعضی از مولکول‌های درگیر در مهاجرت به نسبت برای لانه‌گزینی سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی، اختصاصی هستند (شکل ۶-۳).

- غلتیدن سلول‌های T مبتدی روی HEVها در اعضای لنفوئید محیطی به واسطه اتصال سلکتین -L سطح لنفوسیت‌ها به لیگاند کربوهیدراتی خود بر سطح HEV می‌باشد، که این لیگاند ادرسین[1] گره محیطی (PNAd)[2] خوانده می‌شود. گروه‌های کربوهیداری PNAd متصل به سلکتین -L احتمال دارد به سیالوموسین‌های مختلف سطح HEV در بافت‌های مختلف متصل شوند. برای نمونه، بر سطح HEVهای گره لنفی، PNAd دارای دو سیالوموسین به نام‌های GlyCAM-1 (مولکول چسبان نوع یک دارای گلایکان)[3] و CD34 می‌باشد. در پلاک‌های پی‌یر در جداره روده، لیگاند سلکتین -L مولکولی به نام MadCAM-1 (مولکول چسبان سلولی ادرسین مخاطی نوع -۱)[4] می‌باشد.
- همانند مهاجرت لکوسیت‌ها به دیگر بافت‌ها، چسبیدن محکم سلول‌های T مبتدی به HEVها به کمک اینتگرین‌ها، به‌ویژه LFA-1، میانجی‌گری می‌شود.

1. Addressin
2. Peripheral node addressin
3. Glycan-bearing cell adhesion molecule
4. Mucosal addressin cell adhesion 1



شکل ۵-۳. وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs). A. تصویر میکروسکپ نوری از HEV در گره لنفی که نشان‌دهنده سلول‌های اندوتلیال بلند می‌باشد. **B.** بروز لیگاند سلکتین -L بر سطح HEV که با نوعی آنتی‌بادی اختصاصی با روش ایمونوپراکسیداز رنگ‌آمیزی شده است (محل آنتی‌بادی با محصول قهوه‌ای رنگ واکنش پراکسیداز که به آنتی‌بادی متصل شده مشخص گردیده است. برای جزئیات این روش بازگشت شود به پیوست ۱). HEVها در ناحیه سلول T گره لنفی به فراوانی وجود دارند. **C.** در آزمایش اتصالی، لنفوسیت‌ها با مقاطع انجماد یافته گره لنفی انکوبه شده‌اند. لنفوسیت‌ها (با رنگ آبی تیره) به‌طور انتخابی به HEVها متصل شده‌اند. **D.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک HEV با لنفوسیت‌های متصل به سطح مجرایی سلول‌های اندوتلیال.



B

T cell homing receptor	Ligand on endothelial cell	Function of receptor: ligand pair
Naive T cells		
L-selectin	PNAd	Initial weak adhesion of naive T cells to high endothelial venule in lymph node
CCR7	CCL19 or CCL21	Activation of integrins and chemokinesis
LFA-1 (β2-integrin)	ICAM-1	Stable arrest on high endothelial venule in lymph node
Activated (effector and memory) T cells		
E- and P-selectin ligand	E- or P-selectin	Initial weak adhesion of effector and memory T cells to cytokine activated endothelium at peripheral site of infection
CXCR3	CXCL10 (others)	Activation of integrins and chemokinesis
CCR5	CCL4 (others)	Activation of integrins and chemokinesis
LFA-1 (β2-integrin) or VLA-4 (β1 integrin)	ICAM-1 or VCAM-1	Stable arrest on cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection

شکل ۶-۳. مولکول‌های درگیر در مهاجرت لنفوسیت‌های T مبتدی و اجرایی. A. لنفوسیت‌های مبتدی T در گره‌های لنفی لانه گزینی می‌نمایند. این روند در اثر اتصال سلکتین L- به آدرسین (PNAd) بر روی HEVها که فقط در اعضای لنفوئید ثانویه عرضه می‌شوند و هم‌چنین اتصال به کموکاین‌های (CCL19 و CCL21) عرضه شده در سطح HEVها می‌باشد. لنفوسیت T فعال‌شده شامل سلول‌های اجرایی، در جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی لانه گزینی می‌کنند. این مهاجرت به واسطه سلکتین E- و سلکتین P- و اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها می‌باشد که جایگاه‌های عفونت ساخته می‌شوند. در کنار آنچه نشان داده شده است، کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی دیگری نیز در مهاجرت سلول T اجرایی خاطره نقش دارند. **B.** مولکول‌های چسبان کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی درگیر در مهاجرت سلول T اجرایی خاطره و مبتدی شرح داده شده‌اند.

- کموکاین‌هایی که اینتگرین‌های سلول T مبتدی را به حالت میل پیوندی زیاد فعال می‌کنند، CCL21 و CCL19 می‌باشند که به‌طور منحصر به فردی در لانه‌گزینی سلول‌های T بکر در مناطق غنی از سلول T بافت‌های لنفوئید درگیر می‌باشند (بازگشت به فصل ۲). منبع مهم CCL19 و CCL21 سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی موجود در ناحیه سلول T می‌باشد و CCL19 هم‌چنین به‌طور پیوسته توسط HEVها ساخته می‌شود. این کموکاین‌ها در سطح HEVها نمایان می‌شوند و توسط لکوسیت‌های غلتان شناسایی می‌شوند. هر دو این کموکاین‌ها به گیرنده کموکاین CCR7 می‌چسبند که در مقادیر بالا در سطح لنفوسیت‌های T مبتدی وجود دارد. برهم‌کنش این کموکاین‌ها با CCR7 افزایش میل پیوندی تام اینتگرین را جهت چسبیدن محکم به HEVها، تضمین می‌کند، به یاد دارید که CCR7 هم‌چنین مهاجرت سلول‌های دندرتیک از راه رگ‌های لنفاوی به گره‌های لنفاوی را مدیریت می‌کند.

اهمیت نقش سلکتین -L و کموکاین‌ها در لانه‌گزینی سلول T مبتدی در بافت‌های لنفوئید ثانویه با مشاهدات تجربی مختلف و متعددی اثبات شده است. لنفوسیت‌های موش‌هایی که ژن سلکتین -L آن‌ها حذف شده است به HEVهای گره لنفی محیطی متصل نمی‌شوند و موش‌های مزبور کاهش بسیار محسوسی در تعداد لنفوسیت‌های گره‌های لنفاوی محیطی دارند. تعداد سلول‌های T مبتدی در موش‌هایی که در CCL19، CCL21 یا CCR7 نقص ژنتیکی دارند، بسیار کم می‌باشد.

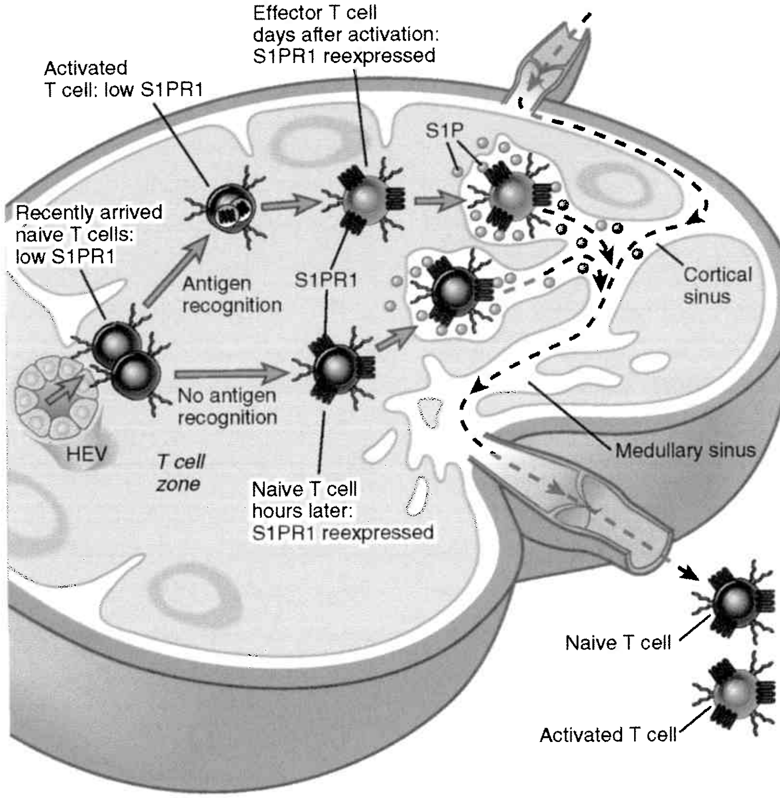
خروج سلول‌های T مبتدی از گره‌های لنفاوی

سلول‌های T مبتدی که در درون گره‌های لنفاوی جای گرفته‌اند و هنوز آنتی‌ژنی را شناسایی ننموده و فعال نشده‌اند، سرانجام به جریان خون باز می‌گردند. این بازگشت سلول‌های T مبتدی به جریان خون حلقه بازگردش را کامل می کند و موجب فراهم شدن فرصت دیگری برای سلول‌های T مبتدی برای ورود به بافت‌های لنفوئید ثانویه و جستجوی آنتی‌ژن‌های قابل شناسایی با آن‌ها خوانده شد. مسیر اصلی ورود مجدد سلول‌های T به جریان خون به واسطه مجاری لنفاوی وابران، شاید از طریق گره‌های لنفاوی دیگر در همان زنجیره باشد. سپس سلول‌ها از طریق شبکه رگ‌های لنفاوی به مجرای صدری یا مجرای لنفاوی راست و سرانجام به درون بزرگ سیاهرگ زبرین یا سیاهرگ زیرترقوه‌ای[1] وارد می‌شوند.

خروج سلول‌های T مبتدی از گره‌های لنفاوی به نوعی لیپید جاذب شیمیایی به نام اسفنگوزین -۱ فسفات[2] (S1P) مربوط است که به گیرنده اسفنگوزین -۱ فسفات نوع یک[3] (S1PR1) که نوعی گیرنده و انتقال‌دهنده پیام بر سطح سلول‌های T است، متصل می‌شود (شکل ۷-۳). در مقایسه با بافت‌ها، در خون و لنف با غلظت‌های به نسبت بیش‌تری حضور دارد. این شیب غلظتی ثابت می‌ماند زیرا آنزیم تجزیه‌کننده S1P یعنی S1P لیاز، به‌طور مداوم در بافت‌ها حضور داشته و بنابراین غلظت بافتی این لیپید کم‌تر از خون و لنف می‌باشد. S1PR1 نوعی گیرنده متصل به پروتئین ـ G است. پیام‌های تولیدی از S1P متصل شده به S1PR1 حرکت سلول‌های T مبتدی را در امتداد شیب غلظتی S1P به خارج پارانشیم گره لنفی تحریک می‌کند. سلول‌های T مبتدی در حال گردش، S1PR1 سطحی بسیار اندکی دارند زیرا سطح خونی بالای S1P باعث به درون کشیده‌شدن گیرنده می‌شود. پس از ورود سلول T مبتدی به گره لنفی، به‌دلیل غلظت اندک S1P چند ساعت طول می‌کشد تا S1P1R دوباره بروز کند. این وقفه سبب می‌شود پیش از آنکه شیب غلظت S1P به سمت مجاری لنفاوی وابران کاهش یابد، سلول‌های T مبتدی زمان کافی را برای برهم‌کنش با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن داشته باشند. اگر یک سلول T مبتدی با آنتی‌ژن و در گره لنفاوی فعال شود، بروز دوباره S1PR1 برای چندین روز مهار می‌شود و بنابراین توانایی این سلول‌ها برای ترک بافت‌های لنفوئید در پاسخ به شیب S1P، به تأخیر می‌افتد. این مهار S1PR1 با همکاری سایتوکاین‌هایی که اینترفرون‌های نوع نامیده می‌شوند و در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها بیان

---

1. Subclavian
2. Sphingosine-1-Phosphate
3. Sphingosine-1-Phosphate Receptor



شکل ۷-۳. سازوکارهای خروج لنفوسیت‌ها از اعضای لنفوئید. سلول‌های T در حال گردش سطوح پایینی از S1PR1 را بیان می‌کنند زیرا این گیرنده پس از اتصال S1P موجود در خون به د اخل کشیده می‌شود. بنابراین سلول‌های T بکر که به تازگی وارد گره لنفاوی شده‌اند، نمی‌توانند اختلاف شیب غلظت بین ناحیه سلول T در گره و نیز لنف در سینوس مرکزی و رگ‌های لنفاوی را حس کنند و این سلول‌های T نمی‌توانند از گره خارج شوند. پس از فعال‌شدن سلول T مبتدی با آنتی‌ژن، S1PR1 برای چندین روز بیان نمی‌شود و بنابراین سلول‌های فعال‌شده را ترک نخواهند کرد. پس از چندین ساعت برای سلول‌های T مبتدی یا چندین روز برای سلول‌های T فعال‌شده و سلول‌های T اجرایی تمایز یافته، S1PR1 دوباره بیان شده و پس از آن این سلول‌های می‌توانند شیب غلظتی S1P را حس کرده و از گره خارج شوند.

می‌شوند، کنترل می‌شود که در فصل ۴ بیش‌تر پیرامون آن بحث خواهد شد.

تحریک آنتی‌ژن و اینترفرون‌ها در کل موجب افزایش یک پروتئین غشایی سلول T به نام CD69 می‌شوند که به S1PR1 وصل شده و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. بنابراین سلول T فعال‌شده به‌طور موقت به شیب S1P غیرحساس می‌شود. این امر به سلول‌های T فعال‌شده، اجازه می‌دهد تا در بافت‌های لنفوئید باقی‌مانده و دچار تکثیر کلونی و تمایز به سلول‌های T اجرایی شوند. این فرآیند ممکن است چندین روز طول بکشد. هنگامی که تمایز سلول‌های مبتدی به سلول‌های اجرایی کامل می‌شود، سلول‌ها CD69 را کاهش داده و دوباره S1PR1 را بروز می‌دهند و بنابراین به شیب غلظتی S1P که خروج سلول‌ها از گره لنفی را میانجی‌گری می‌کند، پاسخگو خواهند شد. S1P و S1p1R برای خروج سلول T مبتدی بالغ از تیموس، مهاجرت سلول‌های T فعال‌شده به خارج از

گـره‌های لنـفاوی و مـهاجرت سـلول‌های B تـولیدکننده آنتی‌بادی از اعضای ثانویه ضروری می‌باشند.

دانش ما از نقش S1P و S1PR1 در عبور و مرور سلول T، براساس پـژوهش‌هایی است کـه بـرای بـررسی نـقش داروی فینگولیمود[1] (FTY720) صورت گرفته است. ایـن دارو به S1PR1 متصل شده و باعث تعدیل یا کاهش آن از سطح سلول می‌شود. فینگولیمود، خروج سلول‌های T از اعضای لنفوئید را مـهار کـرده و داروی سـرکوب‌گر ایـمنی مـی‌باشد. هـم‌اکـنون ایـن دارو بـرای درمـان مـالتیپل اسکلروزیس، بیماری خودایمن سیستم اعـصاب مـرکزی، مجوز مصرف را کسب کرده است. هم‌چنین علاقه فراوانی برای استفاده از داروی فـینگولیمود و دیگـر داروهـای بـا سازوکار مشابه در درمان بیماری‌های خودایمن مختلف یـا رد پیوند وجود دارد. مدارک تجربی برای اثبات نقش مرکزی S1P در عبور و مرور سلول T مبتدی از مـطالعه بـر روی موش‌های دارای نـقص ژنـتیکی در S1PR1 حـاصل شـده است. در این موش‌ها خـروج سـلول‌های T از تـیموس و تجمع در اعضای لنفوئید ثانویه دچـار نـقص مـی‌باشد. در صورتی‌که سلول‌های T موش‌های دارای نقص در S1PR1 به درون جـریان خـون دیگـر مـوش‌ها تـزریق شـود، ایـن سلول‌ها به گره‌های لنفاوی وارد شده اما توانایی خروج از آن را ندارند.

بازگردش سلول T از راه دیگر بافت‌های لنفوئید

لانه‌گزینی سلول T مبتدی در بافت‌های لنفوئید وابسته به روده شامل، پلاک‌های پی‌یر و گره‌های لنفاوی مزانـتریک، به‌طور اساسی شبیه به لانه‌گزینی در دیگر لنفاوی می‌باشد. همانند دیگر بافت‌ها این لانه‌گـزینی بـراسـاس بـرهم‌کنش سلول‌های T با HEVها با واسطه سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها صورت می‌گیرد. یکی از ویـژگی‌های خـاص لانه‌گزینی سلول T مبتدی در گره‌های لنفاوی مزانتریک و پلاک‌هـای پـی‌یر بـر حـضور مـولکولی از خـانواده بـزرگ ایمونوگلوبولینی به نـام MadCAM-1 (مـولکول ادرسـین چسبان سلول مخاطی نوع ۱-) می‌باشد. این مـولکول بـر سطح HEVها در این نواحی بـارز مـی‌گردد، امـا بـه‌طور معمول در مناطقی دیگر از بدن بروز نمی‌یابد. سلول‌های T مبتدی دو لیگاند سـلکتین L- و ایـنتگرین $\alpha4\beta_7$، را بـارز می‌کنند، که این دو لیگاند به MasCAM-1 متصل می‌شوند و هردو در مرحله غلتیدن در رونـد لانـه‌گـزینی سـلول T مبتدی در بافت‌های لنفوئید وابسته بـه روده ایـفای نـقش می‌کنند.

مـهاجرت سـلول T مـبتدی بـه درون طـحال بـه‌دقت لانه‌گزینی این سلول‌ها در گره‌های لنفاوی نمی‌باشد. طحال فاقد HEV می‌باشد، بنابراین به‌نظر می‌رسد سـلول‌های T مبتدی به سازوکارهای غیرفعال بدون دخالت سـلکتین‌ها، ایـنتگرین‌ها یـا کـموکاین‌ها، وارد نـاحیه حـاشیه‌ای[2] و سـینوس‌های پـالپ قـرمز[3] مـی‌شوند. بـا وجـود ایـن، کموکاین‌های متصل‌شونده به CCR7 در هدایت سلول‌های T مبتدی به پالپ سفید[4] نقش دارند. اگرچه روند لانه‌گزینی سلول‌های T مبتدی در طحال به دقت تنظیم لانه‌گزینی این سـلول‌ها در گـره‌های لـنفاوی نـیست ولی مـیزان عـبور لنفوسیت‌ها از طحال بسیار زیاد است، به‌طوری‌که در هر ۲۴ ساعت حدود نیمی از تعداد کل جمعیت لنفوسیت‌های بدن از طحال می‌گذرند.

مهاجرت لنفوسیت‌های T اجرایی به جایگاه‌های عفونت

سـلول‌های T اجـرایـی کـه از فـعال‌شدن سـلول‌های T مبتدی یا آنتی‌ژن ایجاد شده‌اند از طریق مجاری لنفاوی تخلیه‌کننده از بافت‌های لنفوئید ثانویه خارج شده و به گـردش خـون بـاز مـی‌گردند. بسیاری از کـارکردهای محافظتی ضدمیروبی سلول‌های T اجـرایـی بـاید بـه‌طور موضعی در جایگاه‌های عفونت انجام شود و بنابراین ایـن سلول‌ها باید توانایی ترک بافت‌های لنفوئید را داشته باشند. در طی تمایز سلول‌های T مبتدی به سلول‌های اجرایی که در اعضای لنفوئید محیطی صورت می‌گیرد، سلول‌ها دچار تـغییر در بـروز گـیرنده‌های کـموکاین‌ها، S1PR1 و مولکول‌های چسبان می‌شوند که خروج لـنفوسیت‌ها را از گره لنفی، تـقویت مـی‌کنند. سـلول‌های T اجـرایـی از راه رگ‌های لنفاوی به درون جریان خـون تـخلیه مـی‌شوند و

1. Fingolimod
2. Marginal zone
3. Red pulp sinuses
4. White pulp

سپس می‌توانند در سراسر بدن گردش نمایند.

سلول‌های T اجرایی در حال گردش به‌طور ترجیحی طی یک فرآیند چند مرحله‌ای به کمک سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها به جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌کنند. فرآیند لانه‌گزینی لنفوسیت‌های اجرایی درون بافت‌های آلوده در وریدچه‌های پس‌مویرگی اتفاق می‌افتد و با همان فرآیند چندمرحله‌ای وابسته به سلکتین، اینتگرین و کموکاین میانجی‌گری می‌شود که برای دیگر لوکوسیت‌ها بیان شده است (بازگشت به شکل ۶-۳). همانند نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها، سلول‌های T اجرایی در گردش، اما نه سلول‌های T مبتدی لیگاندهای سلکتین، اینتگرین و گیرنده‌های کموکاین که به‌ترتیب به انواع سلکتین‌ها، لیگاندهای اینتگرینی و کموکاین‌ها متصل می‌شوند که در سطح سلول‌های اندوتلیال فعال‌شده بارز می‌شوند (بازگشت به شکل ۶-۳). برعکس، دو مولکول مورد نیاز برای ورود انتخابی سلول‌های T مبتدی به اعضای لنفوئید ثانویه از راه HEVها (CCR7 و سلکتین -L) در سطوح سلول‌های T اجرایی کاهش می‌یابند، بنابراین، این سلول‌ها به راحتی به بافت‌های لنفوئید وارد نمی‌شوند.

فعال‌شدن سلول‌های T اجرایی در اثر آنتی‌ژن در بافت‌های التهابی و حضور مداوم کموکاین‌ها، باعث القای اینتگرین‌ها با میل پیوندی زیاد در سطح این سلول‌ها می‌شود. این امر منجر به ماندن سلول‌های T اجرایی در این جایگاه‌ها می‌شود. بیش‌تر سلول‌های اجرایی که به جایگاه عفونت وارد می‌شوند، سرانجام پس از انجام کارکرد اجرایی خود در این جایگاه‌ها، از بین می‌روند.

زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T اجرایی با کارکردهای متمایزی وجود دارد. این زیرگروه‌ها با وجود تفاوت، اغلب دارای الگوی مهاجرتی مشابهی هستند. سلول‌های T اجرایی شامل سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ و سلول‌های T کمکی $CD4^+$ می‌باشند. سلول‌های T کمکی شامل زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17 می‌باشند که هر کدام انواع مختلفی از سایتوکین‌ها را تولید نموده و در مقابل میکروب‌های مختلف دفاع می‌کنند. مشخصات و کارکردهای این زیرگروه‌ها به تفصیل در فصل دهم بحث خواهد شد. اما باید بدانیم مهاجرت هر کدام از این زیرگروه‌ها متفاوت است. این امر به‌دلیل چگونگی بروز گیرنده‌های کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان بر سطح هر کدام از زیرگروه‌ها بوده که در نهایت باعث فراخوانی ترجیحی هر زیرگروه به جایگاه‌های التهابی می‌شود که با انواع مختلفی از عفونت‌ها تحریک می‌گردد.

برخی از سلول‌های اجرایی، گرایشی طبیعی برای مهاجرت به انواع خاصی از بافت‌ها دارند. این توانایی مهاجرت انتخابی در طرح تمایز سلول‌های T اجرایی از پیش‌سازهای مبتدی در بافت‌های لنفوئید ثانویه به‌دست می‌آید. با وجود چنین توانایی که زیرگروه‌های مختلف سلول‌های اجرایی برای مهاجرت به جایگاه‌های متفاوت دارند، سیستم ایمنی تطبیقی، سلول‌های با کارکردهای اجرایی خاص را به مکان‌هایی هدایت می‌کند که بهترین انتخاب برای مقابله با انواع خاصی از عفونت‌ها می‌باشد. واضح‌ترین نمونه از جمعیت‌های سلول T اجرایی که به‌طور اختصاصی در برخی از بافت‌ها استقرار می‌یابند، سلول‌های T مستقر شده در پوست و یا روده هستند. سلول‌های T اجرایی مستقر در پوست، نوعی لیگاند کربوهیدراتی برای سلکتین -E به نام CLA-1[1] (آنتی‌ژن نوع یک لنفوسیت وابسته به پوست یا جلدی) را بارز می‌نمایند. این سلول‌ها هم‌چنین گیرنده‌های کموکاینی CCR4 و CCR10 که به کموکاین‌های CCL17 و CC127 متصل می‌شوند را بروز می‌دهند. کموکاین‌های مزبور به‌طور شایع در پوست ملتهب بارز می‌شوند. سلول‌های T اجرایی مستقر در روده، اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ که به MadCAM-1 در سلول‌های اندوتلیال روده متصل می‌شود را بارز می‌کنند. این سلول‌ها هم‌چنین CCR9 را که به CCL25 متصل می‌شود، بروز می‌دهند. CCL25 کموکاینی است که در روده ملتهب بروز می‌یابد. شایان توجه است که این فنوتایپ‌های مهاجرتی متمایز سلول‌های T اجرایی پوست و روده، احتمال دارد در اثر پیام‌های متفاوتی باشد که سلول‌های T مبتدی در هنگام عرضه آنتی‌ژن به ترتیب با سلول‌های دندریتیک گره‌های لنفاوی زیرجلدی یا بافت‌های لنفوئید وابسته به روده دریافت نموده‌اند. اگرچه اساس مولکولی این فنوتایپ مهاجرتی متمایز شناخته نشده است

1. Cutaneous lymphocyte antigen

ولی شواهد موجود نشان می‌دهد که سلول‌های دندریتیک در پلاک‌های پی‌یر، اسید رتینوئیک تولید می‌کنند که سبب تسریع بروز $\alpha_4\beta_7$ و CCR9 در سلول ای T پاسخ‌دهنده می‌شوند. به‌طور مشابه سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست، ویتامین D تولید می‌نمایند که باعث بروز CLA-1، CCR4 و CCR10 از سلول‌های T اجرایی می‌شود. دیگر سلول‌های T نوعی اینتگرین به نام CD103 $(\alpha_E\beta_7)$ را بارز می‌کنند که می‌تواند به مولکول‌های کادهرین -E[1] بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل شود و سبب گردد تا سلول‌های T در نقش لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال در پوست و روده باقی بمانند. در فصل سیزدهم درباره لانه‌گزینی اختصاصی لنفوسیت‌ها بحث خواهد شد.

مهاجرت سلول‌های T خاطره

سلول‌های T خاطره در الگوهای بروز مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاین و هم‌چنین در گرایش مهاجرت به بافت‌های مختلف ناهمگون (هتروژن) می‌باشند. به‌دلیل ناقص بودن روش‌های شناسایی هنوز در پژوهش‌های تجربی، افتراق سلول‌های T اجرایی از خاطره صورت نمی‌گیرد (بازگشت به فصل‌های ۲ و ۹). شناسایی و افتراق دو زیرگروه سلول‌های T خاطره یعنی سلول‌های T خاطره مرکزی و اجرایی در ابتدا براساس تفاوت‌های آن‌ها در بروز CCR7 و سلکتین -L می‌باشد. سلول‌های T خاطره مرکزی در انسان به‌عنوان سلول‌های $CD45RO^+$ T خون، با بروز زیاد CCR7 و سلکتین -L توصیف می‌شوند. درحالی‌که سلول‌های T خاطره اجرایی به‌عنوان سلول‌های $CD45RO^+$ T خون، با بروزاندک CCR7 و سلکتین -L و هم‌چنین بروز دیگر گیرنده‌های کموکاینی متصل‌شونده به کموکاین‌های التهابی شناسایی می‌شوند. این فنوتایپ‌ها نشان می‌دهد که احتمال دارد سلول‌های T خاطر مرکزی در اعضای لنفوئید ثانویه لانه‌گزینی نمایند. درحالی‌که سلول‌های T خاطره اجرایی در بافت‌های محیطی مستقر می‌شوند. اگرچه جمعیت‌های سلول T خاطره مرکزی و اجرایی در موش نیز شناسایی شده‌اند ولی پژوهش‌های تجربی الگوهای لانه‌گزینی نشان می‌دهند که بروز CCR7 شاخص کاملی برای شناسایی زیرگروه‌های سلول‌های T خاطره مرکزی و اجرایی به‌شمار نمی‌آید. با وجود این مشخص است که برخی از سلول‌های T خاطره در اعضای لنفوئید ثانویه باقی می‌مانند و یا دارای تمایل لانه‌گزینی در این اعضا هستند. دیگر سلول‌های T خاطره به بافت‌های محیطی به‌خصوص بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند. به‌طورکلی سلول‌های T خاطره اجرایی مستقر در بافت‌های محیطی، در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، به‌سرعت سایتوکاین‌های اجرایی را تولید می‌نمایند، درحالی‌که سلول‌های T مرکزی بافت‌های لنفوئید با سرعت بیش‌تری تکثیر می‌یابند که گنجینه‌ای از سلول‌ها برای پاسخ‌های خاطره ایجاد می‌کند.

مهاجرت لنفوسیت‌های B

سلول‌های B مبتدی از همان سازوکارها پایه سلول‌های T مبتدی برای لانه‌گزینی در بافت‌های لنفوئید ثانویه در سراسر بدن استفاده می‌کنند. این امر موجب افزایش احتمال پاسخ‌دهی آن‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی در جایگاه‌های متفاوت می‌شود. سلول‌های B نابالغ، مغز استخوان را از طریق جریان خون ترک‌کرده و وارد پالپ قرمز طحال می‌شوند. سپس وقتی بالغ گردیدند در پاسخ به کموکاین CXCL13 که به گیرنده کموکاینی CXCR5 بر سطح سلول B متصل می‌شود، به پالپ سفید مهاجرت می‌کند. پس از کامل شدن روند بلوغ سلول‌های B در پالپ سفید طحال، سلول‌های B فولیکولی مبتدی دوباره وارد جریان خون می‌شوند و در گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفوئید مخاطی لانه‌گزینی می‌نمایند. لانه‌گزینی سلول‌های B مبتدی از خون به درون گره‌های لنفاوی، شامل غلتیدن بر سطح HEV، فعال‌شدن اینتگرین‌ها در اثر کموکاین‌ها و توقف پایدار می‌باشد که این سازوکارها پیش‌تر برای سلول‌های T مبتدی مورد بحث قرار گرفت. این فرآیند به گیرنده کموکاین CXCR4 و CCR7 روی سلول B و لیگاندهای آن‌ها که به ترتیب CXCL12 و CCL19/CCL21 می‌باشند، نیاز دارد. سلول‌های B مبتدی پس از ورود به استرومای اعضای لنفوئید ثانویه، به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند و در فولیکول‌ها با آنتی‌ژن برخورد نموده و فعال می‌شوند. این مهاجرت سلول‌های B

1. E-cadherin

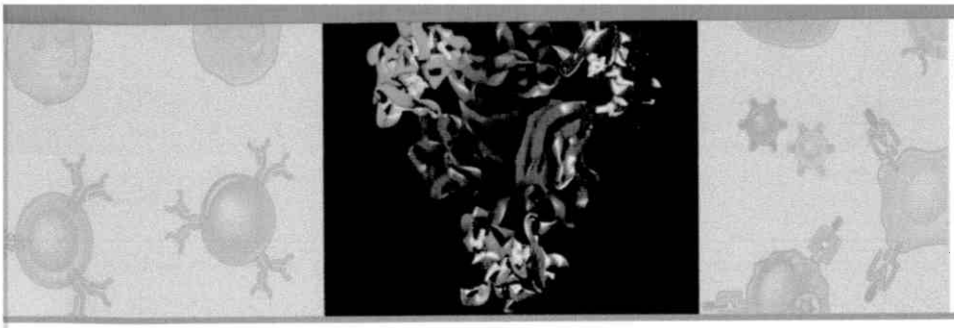
مبتدی به درون فولیکول‌ها به‌واسطه CXCL13 تولیدشده از فولیکول‌ها صورت می‌گیرد و به گیرنده CXCR5 بر سلول‌های B مبتدی متصل می‌شود. CXCL13 در سطح سلول رتیکولار فیبروبلاستی (FRC) مجاری ناحیه سلول T و نیز سلول دندریتیک فولیکولی مجاری فولیکول‌های لنفاوی نمایان می‌شود که هر دوی آن‌ها موجب حرکت جهت‌دار سلول‌های B می‌شوند. در لانه‌گزینی سلول‌های B مبتدی در پلاک‌های پی‌یر، CXCR5 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ که به مولکول MadCAM-1 متصل می‌شوند، نقش دارند. در طی پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلولهای B و T کمکی باید به‌طور مستقیم برهم‌کنش دهند و این امر نیازمند حرکت کنترل‌شده هر دو سلول B و T در اعضای لنفوئید ثانویه می‌باشد. این وقایع مهاجرتی موضعی و کموکاین‌های هماهنگ‌کننده آن‌ها به تفصیل در فصل دوازدهم مورد بحث قرار گرفته است.

خروج سلول‌های B از اعضای لنفوئید ثانویه به S1P1 وابسته می‌باشد. برای سلول‌های B تمایز یافته ترشح‌کننده آنتی‌بادی به‌وضوح نشان داده شده است که این سلول‌ها اعضای لنفوئید ثانویه را که در آن در اثر مواجهه با آنتی‌ژن از سلول‌های B مبتدی ایجاد شده‌اند، ترک نموده و به مغز استخوان یا جایگاه‌های بافتی وارد می‌شوند. سلول‌های B فولیکولی موجود در طحال به ناحیه حاشیه‌ای مهاجرت کرده و سپس توسط مایعات درون پالپ قرمز حمل شده و در نهایت به جریان خون حمل می‌شوند، سلول‌های B فولیکولی دارای نقص در S1PR1 توان ترک طحال اندکی دارند. به احتمال زیاد، سلول‌های B فولیکولی مبتدی که به بافت‌های لنفوئید ثانویه وارد شده اما با آنتی‌ژن فعال نشده‌اند، مانند سلول‌های T مبتدی به گردش خون باز می‌گردند و هر چند چگونگی کنترل این فرآیند، روشن نیست. سلول‌های B ناحیه مارژینال طحال در جوندگان بین ناحیه حاشیه‌ای و فولیکولی اما خارج نشده و به جریان خون وارد نمی‌شوند.

زیرگروه‌های سلول‌های B متعهد، به بروز انواع خاصی از آنتی‌بادی‌ها، از اعضای لنفوئید ثانویه به بافت‌های اختصاصی مهاجرت می‌نمایند. همان‌طور که در فصل‌های بعد بیان خواهد شد، جمعیت‌های متفاوت سلول‌های B فعال‌شده، انواع مختلفی از آنتی‌بادی‌ها را، با نام ایزوتایپ، ترشح می‌کنند. هر کدام از این ایزوتایپ‌ها کارکردهای اجرایی متمایزی دارند. بسیاری از پلاسماسل‌های سازنده آنتی‌بادی، به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و در این جایگاه برای سال‌ها به ترشح آنتی‌بادی‌ها ادامه خواهند داد. بیش‌تر پلاسماسل‌های مستقر در مغز استخوان آنتی‌بادی IgG را تولید می‌کنند که از طریق جریان خون در سراسر بدن توزیع می‌گردند. سلول‌های B در بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط به‌طور معمول برای بروز ایزوتایپ IgA متعهد می‌باشد و این سلول‌های متعهدشده احتمال دارد به‌طور اختصاصی در بافت‌های مخاطی پوششی لانه‌گزینی نماید. این الگوی لانه‌گزینی همراه با تمایز سلول‌های B مخاطی به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA، موجب بهینه‌شدن پاسخ‌های IgA به عفونت‌های مخاطی و هم‌چنین موجب تضمین نقش اساسی و محافظتی IgA در سدهای مخاطی می‌شود. این روند با جزئیات بیش‌تر در فصل ۱۴ مورد بحث قرار می‌گیرد، IgA به‌طور کارآمدی به بحران بافت‌های پوشیده شده از اپی‌تلیوم‌های مخاطی مانند روده و مجرای تنفسی، ترشح می‌شود. سازوکارهایی که به کمک آنها جمعیت‌های مختلف سلول B به بافت‌های متفاوت مهاجرت می‌کنند. بدون تعجب شبیه با سازوکارهایی است که پیش‌تر برای مهاجرت سلول‌های T اجرایی به بافت‌های اختصاصی بیان شد. این مهاجرت به بروز ترکیب متفاوتی از مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاینی بر سطح هر زیرگروه سلول B مربوط می‌شود. برای نمونه پلاسما سل‌های ترشح‌کننده IgG مستقر در مغز استخوان VLA-4 و CXCR4 را بارز می‌کنند که به‌ترتیب به VCAM-1 و CXCL12 سطح سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدهای مغز استخوان متصل می‌گردند. در مقابل پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA مستقر در مخاط $\alpha_4\beta_7$، CCR9، CCR10 را بارز می‌کنند، که به ترتیب به MadCAM-1، CCL25 و CCL28 سطح سلول‌های اندوتلیال مخاط متصل می‌شوند. سلول‌های B ترشح‌کننده IgG به جایگاه‌های التهابی مزمن در بافت‌های مختلف فراخوانده می‌شوند. این الگوی لانه‌گزینی به‌واسطه اتصال CXCR3 و VLA-4 سطح سلول‌های B به VCAM-1، CXCL9 و CXCL10 که اغلب بر سطح اندوتلیال جایگاه‌های التهاب مزمن بارز می‌شوند، صورت می‌گیرد.

چکیده

- مهاجرت لکوسیت از خون به بافت‌ها از طریق وریدچه‌های پس‌مویرگی، به بروز مولکول‌های چسبان بارزشده بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها به‌ویژه کموکاین‌ها ارتباط دارد.
- سلکتین‌ها، مولکول‌های چسبان متصل به کربوهیدرات هستند که موجب اتصال با میل پیوندی کم لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال در مراحل اولیه مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها می‌شوند. سلکتین ـ E و سلکتین ـ P سطح سلولی‌های اندوتلیالی فعال‌شده به لیگاندهای سلکتین در سطح لکوسیت‌ها متصل می‌شوند و سلکتین ـ L سطح لکوسیت‌ها به لیگاندهای آن بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند.
- اینتگرین‌ها خانواده بزرگی از مولکول‌های چسبان هستند که برخی از آن‌ها در مرحله بحرانی مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها، واسطه اتصال محکم لکوسیت‌ها با اندوتلیوم فعال‌شده هستند. اینتگرین‌های مهم لکوسیتی شامل LFA-1 و VLA-4 می‌باشند که به ترتیب ICAM-1و VCAM-1 سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند. کموکاین‌ها و دیگر پیام‌های موجود در جایگاه عفونت، سبب افزایش میل پیوندی اینتگرین‌های روی لکوسیت‌ها و نیز سایتوکاین‌های گوناگون (مانند TNF و IL-1) موجب افزایش بروز لیگاندهای اینتگرین در سطح اندوتلیوم می‌شود.
- مهاجرت لکوسیت از خون به درون بافت‌ها شامل مراحلی پیوسته است که در آن میان کنش با سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد و با اتصال با میل پیوندی کم و غلتیدن بر سطح سلول‌های اندوتلیال (با میانجی‌گری سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین) شروع می‌شود. در مرحله بعد، لکوسیت‌ها از طریق برهم‌کنش اینتگرین‌های لکوسیتی با لیگاندهای عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی سطح سلول‌های اندوتلیال به‌طور محکم به اندوتلیوم متصل می‌شوند.
- بازگردش لنفوسیتی، فرآیندی است که در آن لنفوسیت‌های مبتدی به‌طور پیوسته از طریق HEVها از خون به اعضای لنفوئید ثانویه می‌شوند. این فرآیند احتمال برخورد سلول‌های T مبتدی با آنتی‌ژن و شروع پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهد و برای آغاز پاسخ‌های ایمنی ضروری می‌باشد.
- سلول‌های B و T مبتدی، به‌طور ترجیحی به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند. این روند با میانجی‌گری اتصال سلکتین -L لنفوسیت‌ها به ادرسین گره لنفاوی محیطی در HEVها در گره‌های لنفاوی و هم‌چنین اتصال گیرنده CCR7 سطح لنفوسیت‌ها که به کموکاین‌های CCL21، CCL19 تولیدشده در گره‌های لنفاوی متصل می‌شوند، صورت می‌گیرد.
- لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره که پس از تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های T مبتدی تولید می‌شوند از گره لنفی خارج می‌گردند. این فرآیند به گیرنده اسفنگوزین -۱ فسفات سطح لنفوسیت‌ها و شیب غلظتی اسفنگوزین -۱ فسفات مربوط می‌شود. سلول‌های T اجرایی، بروز سلکتین -L و CCR7 را کاهش داده و بروز لیگاندهای سلکتین -E و P را افزایش می‌دهند و این مولکول‌ها میانجی اتصال لنفوسیت‌های T اجرایی و خاطره به اندوتلیوم جایگاه‌های التهاب محیطی می‌باشند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره هم‌چنین گیرنده‌هایی برای کموکاین‌ها که در بافت‌های محیطی عفونی تولید می‌شوند، بارز می‌کنند.



فصل

۴

ایمنی ذاتی

مروری کلی بر ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی که به‌طور خلاصه در فصل ۱ معرفی شد، شامل بسیاری از انواع سلولی و مولکول‌های محلول در بافت‌ها و خون است که به‌طور پیوسته مانع تهاجم میکروب‌ها و ایجاد عفونت پایدار می‌شوند. اگر میکروب‌ها بخواهند پایگاهی پایدار در بدن ایجاد کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی پیش از گسترش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، دفاع اولیه را فراهم می‌کنند (بازگشت به شکل ۱-۱). در این فصل، ما با جزئیات بیش‌تر در مورد اجزا، اختصاصیت و سازوکارهای ضدمیکروبی سیستم ایمنی ذاتی را شرح خواهیم داد. اگرچه بیش‌تر تمرکز این کتاب بر روی پاسخ‌های عینی تطبیقی در سیستم دفاعی میزبان و بیماری است ولی در کل ما به تأثیر سیستم ایمنی ذاتی بر روی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و چگونگی مشارکت سیستم ایمنی ذاتی در محافظت در برابر عفونت‌ها، خواهیم پرداخت.

کارکردها و واکنش‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی سه کارکرد اساسی دارد که موجب محافظت ما در برابر میکروب‌ها و آسیب بافتی می‌شود.

- ***ایمنی ذاتی نخستین پاسخ ضدمیکروبی است که موجب جلوگیری کنترل یا حذف بسیاری از عفونت‌های میکروبی در میزبان می‌شود.*** اهمیت ایمنی ذاتی در دفاع میزبان با مشاهدات بالینی و مطالعات تجربی به‌دست می‌آید که نشان می‌دهد نقایص، مهار یا حذف هر کدام از چندین سازوکار ایمنی ذاتی به‌شدت موجب افزایش عفونت‌ها می‌گردد، حتی هنگامی که سیستم ایمنی تطبیقی دست‌نخورده و کارکردی باشد. بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا، روش‌هایی برای مقاومت به ایمنی ذاتی را به‌وجود آورده‌اند که به بیماری‌زایی آن‌ها کمک می‌کند. در مواجهه با این میکروب‌ها ایمنی ذاتی موجب مهار موقت عفونت تا فعال‌شدن پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به دلیل فعال‌تر و اختصاصی‌تر بودن قادر به حذف میکروب‌هایی می‌باشند که در مقابل ایمنی ذاتی مقاومت کرده‌اند.
- ***فرآیندهای ایمنی ذاتی، مولکول‌های آزاد شده از سلول‌های آسیب‌دیده و یا مرده را شناسایی و با حذف این سلول‌ها، فرآیند ترمیم بافت را آغاز می‌کنند.*** این سازوکارها مولکول‌های میزبان را که از سلول‌های استرس‌دیده، آسیب‌دیده و مرده میزبان به‌وجود آمده یا آزادشده و یا تجمع‌یافته را شناسایی کرده و به آن‌ها پاسخ می‌دهند. آسیبی که این پاسخ‌های ذاتی را برمی‌انگیزد ممکن است در بستری از هر دو حالت عفونت و یا آسیب سلولی یا بافتی استریل و در غیاب یک عفونت به‌وجود آید.
- ***پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شده و باکاراتر نمودن پاسخ ضدمیکروبی آن‌ها، در واقع ماهیت این پاسخ‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** بنابراین ایمنی ذاتی نه تنها کارکرد دفاعی اولیه بر ضد عفونت‌ها داشته، بلکه با اعلام خطر وجود عفونت، موجب فعال‌شدن پاسخ ایمنی تطبیقی می‌شود. افزون بر این اجزای مختلف پاسخ ایمنی ذاتی اغلب بر ضدمیکروب‌های مختلف (باکتری یا ویروس) پاسخ متمایزی می‌دهند. بنابراین نوع پاسخ ایمنی تطبیقی را نیز تعیین می‌کنند. این موضوع در انتهای فصل تشریح خواهد شد.

پاسخ‌های التهابی و دفاع ضدویروسی دو نوع پاسخ اصلی حفاظتی سیستم ایمنی ذاتی ضدمیکروب‌ها است. التهاب فرآیندی است که طی آن لکوسیت‌های در حال گردش و پروتئین‌های پلاسما به جایگاه‌های عفونت آمده تا برای تخریب و حذف عامل آسیب‌رسان فعال شوند. التهاب هم‌چنین واکنش اصلی به سلول‌های آسیب‌دیده یا مرده و نیز تجمع مواد غیرطبیعی در درون سلول‌ها و بافت‌ها می‌باشد. دفاع ضدویروسی با ایجاد تغییراتی در سلول از تکثیر ویروس جلوگیری و نیز موجب افزایش حساسیت سلول به کشته‌شدن با لنفوسیت‌ها و در نتیجه حذف مخازن عفونی می‌شود. افزون بر التهاب فعال و پاسخ ضدویروسی به عفونت‌ها، سیستم ایمنی ذاتی شامل دفاع شیمیایی و فیزیکی در سدهای اپی‌تلیالی مانند پوست و سطوح پوشاننده مجاری تنفسی و گوارشی می‌باشد که همیشه از ورود میکروب‌ها جلوگیری می‌کنند. افزون بر این، سیستم ایمنی ذاتی شامل چندین سلول در گردش خون می‌باشد مانند نوتروفیل‌ها و چندین پروتئین مانند کمپلمان که می‌توانند به ریشه کنی میکروب‌ها از خون کمک کنند.

ویژگی‌های مقایسه‌ای ایمنی ذاتی و تطبیقی

برای دانستن این‌که چگونه ایمنی ذاتی و تطبیقی همدیگر را جهت محافظت بر ضدعوامل بیماری‌زا تکمیل می‌کنند، بهتر است تفاوت‌های مهم آن‌ها را گوشزد کنیم. پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها سریع بوده و به برخورد پیشین با آن‌ها نیازی ندارد. به بیان دیگر، سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی و مولکول‌هایش هر دو به‌صورت کامل کاربردی می‌باشند، حتی پیش از عفونت و با میکروب‌ها به سرعت فعال‌شده تا از عفونت‌های جلوگیری کرده یا آن را کنترل و یا ریشه‌کن کنند. درعوض، در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی کارآمد به یک میکروب که تازه مورد شناسایی قرار گرفته است، چندین روز بعد یک کلون از لنفوسیت‌ها دچار تکثیر و تمایز

شده و به سلول‌های اجرایی کاربردی تبدیل می‌شوند.

- تغییر محسوسی در کیفیت یا بزرگی پاسخ ایمنی ذاتی به یک میکروب طی پاسخ‌های پی‌درپی یافت نمی‌شود، بنابراین خاطره اندک داشته یا بدون خاطره می‌باشند. در مقابل برخوردهای پی‌درپی با یک میکروب، سرعت، بزرگی و کارآیی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را افزایش می‌دهد.
- پاسخ‌های ایمنی ذاتی با شناسایی گروه به نسبت محدودی از ساختارهای مولکولی فعال می‌شوند که یا از فرآورده‌های میکروبی بوده و یا توسط سلول‌های مرده یا آسیب‌دیده میزبان بروز می‌یابند.
- برآورد می‌شود که سیستم ایمنی ذاتی تنها نزدیک به ۱۰۰۰ فرآورده‌های میکروبی و سلول آسیب‌دیده را شناسایی می‌کند. در مقابل سیستم ایمنی تطبیقی به‌طور بالقوه توانایی شناسایی میلیون‌ها ساختار مولکولی گوناگون از میکروب‌ها را دارا می‌باشد و هم‌چنین می‌توانند آنتی‌ژن‌های خودی را که در بافت‌های سالم و به‌صورت طبیعی عرضه می‌شوند را نیز شناسایی کند. انواع گوناگون گیرنده‌هایی که دارای اختصاصیت‌های متفاوت در سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌باشند، در این فصل و فصل‌های بعدی شرح داده می‌شوند.

تکامل ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی در برابر عفونت است و از لحاظ فیلوژنتیک کهن‌ترین بخش سیستم ایمنی است. سیستم ایمنی ذاتی همگام با میکروب‌ها در تمام موجودات چند سلولی، به منظور محافظت از عفونت‌ها تکامل پیدا کرد. برخی اجزا سیستم ایمنی ذاتی پستانداران بیمار شبیه به اجزا گیاهان و حشرات می‌باشند که گمان می‌رود که این سیستم‌ها و سالیان دراز گذشته در طی تکامل در نیاهای مشترک آشکار شده‌اند. برای نمونه پپتیدهایی که برای باکتری‌ها و قارچ‌ها سمی می‌باشند و دیفنسین‌ها نامیده می‌شوند، در گیاهان و پستانداران یافت شده و در اساس، ساختار سوم آن در هر دو موجود زنده، یکسان است. یک خانواده از گیرنده‌هایی که بعدها در این فصل به شرح آن‌ها می‌پردازیم و گیرنده‌های شبه Toll نامیده می‌شوند، میکروب‌های بیماری‌زای خاصی را شناسایی کرده و سازوکارهای دفاعی ضدمیکروبی را فعال می‌کنند. گیرنده‌های شبه Toll در هر موجود زنده در درخت تکاملی، از حشرات گرفته تا پستانداران یافت می‌گردند.

مسیر انتقال پیام اصلی که گیرنده‌های شبه Toll در پستانداران از آن بهره می‌گیرند تا سلول را فعال کنند، مسیر NF-κB نامیده می‌شود و هم‌چنین در طی تکامل بیمار محافظت شده است. در حقیقت، بیش‌تر سازوکارهایی دفاعی ایمنی ذاتی که در این فصل بحث می‌کنیم، در گذشته‌ای دور در تکامل و هنگامی به‌وجود آمد که نخستین موجودات چندسلولی شروع به تکامل کردند، یعنی در حدود ۷۵۰ میلیون سال پیش؛ در مقابل یک سیستم ایمنی تطبیقی نزدیک به ۳۵۰ تا ۵۰۰ میلیون سال پیش فقط در مهره‌داران شناسایی شد.

در اینجا بحث خود را پیرامون این‌که چگونه سیستم ایمنی ذاتی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده میزبان را شناسایی می‌کند، آغاز می‌کنیم. سپس به تک‌تک اجزا ایمنی ذاتی و کارکردهای آن‌ها در دفاع میزبان خواهیم پرداخت.

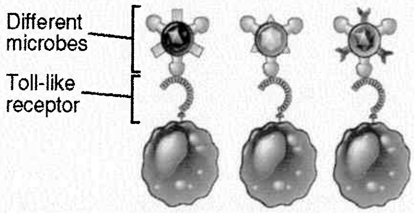
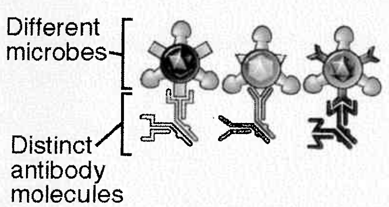
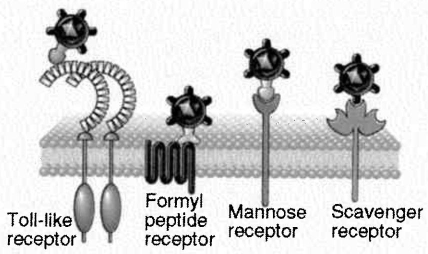
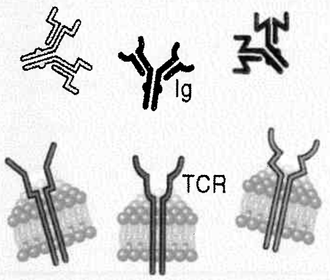
شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده خودی با سیستم ایمنی ذاتی

اختصاصیت ایمنی ذاتی در شناسایی و مبارزه با میکروب‌ها از چندین وجه با اختصاصی بودن سیستم ایمنی تطبیقی متفاوت است (جدول ۱-۴).

سیستم ایمنی ذاتی ساختارهای مولکولی را شناسایی می‌کند که فقط در میکروب‌های بیماری‌زا وجود دارند و در سلول‌های میزبان وجود ندارند. این ترکیبات میکروبی که ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند «الگوهای مولکولی وابسته به عامل بیماری‌زا[1]» (PAMPs) نامیده می‌شوند. انواع مختلف میکروب‌ها (مانند ویروس‌ها، باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت و قارچ‌ها)، انواع متفاوتی از این الگوهای مولکولی را بروز می‌دهند. این ساختارها عبارتند از اسیدهای نوکلئیک خاص میکروب‌ها مانند RNA دورشته‌ای در ویروس‌های در حال

---
1. Pathogen-associated molecular patterns

جدول ۱-۴ اختصاصی بودن ایمنی ذاتی و تطبیقی

	ایمنی ذاتی	ایمنی تطبیقی
اختصاصی بودن	برای ساختارهای موجود در میکروب‌ها (الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا)  	برای مولکول‌های کوچک موجود در ساختار میکروب‌ها (آنتی‌ژن‌ها)؛ آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی را نیز شناسایی می‌کنند. 
گیرنده‌ها	از ژن‌های موجود در رده پایه (ژرم‌لاین) ساخته می‌شوند؛ تنوع محدود دارند (گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو)  	از بازآرایی قطعات ژنتیکی حاصل می‌شوند؛ تنوع بیش‌تری دارند. 
توزیع گیرنده‌ها	غیرکلونی؛ همهٔ سلول‌های با نیای مشترک، گیرنده مشابهی نیز دارند.	کلونال؛ مجموعه لنفوسیتی با اختصاصی بودن متفاوت، گیرنده‌های متفاوتی نیز دارا می‌باشند.
تشخیص خودی از غیر خودی	بله؛ سلول‌های سالم شناسایی نمی‌شوند و یا مولکول‌هایی را بارز می‌سازند که از واکنش ایمنی ذاتی جلوگیری می‌کند.	بله؛ به‌دلیل حذف یا غیرفعال کردن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر احتمال ایجاد نقص فعالیت وجود دارد (احتمال بیماری‌های خودایمنی)

تکثیر و توالی‌های CpG DNA غیرمتیله در باکتری‌ها، پروتئین‌های خاص میکروب‌ها مانند اسیدآمینه N- فرمیل متیونین در پروتئین‌های باکتریایی و همچنین مجموعه‌های لیپیدی و کربوهیدراتی خاص میکروب‌ها مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در باکتری‌های گرم منفی، اسید لیپوتایکوئیک در باکتری‌های گرم مثبت و الیگوساکاریدهای غنی از مانوز در گلیکوپروتئین‌های میکروبی (جدول ۲-۴). ایمنی ذاتی توانایی شناسایی تعداد محدودی از مولکول‌ها را دارد درحالی‌که سیستم ایمنی تطبیقی قادر به شناسایی طیف بسیار وسیعی از مولکول‌های بیگانه میکروبی و غیرمیکروبی است.

سیستم ایمنی ذاتی فرآورده‌های میکروبی را شناسایی می‌کند که اغلب برای بقای میکروب‌ها ضروری‌اند. این ویژگی شناسایی ایمنی ذاتی بسیار مهم است چرا که میکروب‌ها با وجود تلاش برای فرار از شناسایی میزبان نمی‌توانند این مولکول‌های حیاتی را کنار بگذارند. مثالی از این اهداف ایمنی ذاتی که برای میکروب‌ها ضروری است شامل RNA دورشته‌ای ویروسی می‌باشد که نقش حیاتی در تکثیر برخی از ویروس‌ها دارد. LPS و اسید لیپوتایکوئیک نیز که با ایمنی ذاتی شناسایی می‌شوند از اجزای دیواره سلولی باکتری‌ها بوده که برای بقای باکتری‌ها لازم می‌باشند. با این وجود،

هم‌چنانکه در فصل ۱۶ خواهیم دید، میکروب‌ها می‌توانند با جهش یا از دست دادن بسیاری از آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی سیستم ایمنی تطبیقی، از دفاع بگریزند و بدون این‌که حیات خود را به‌خطر اندازند، حیات میزبان را تهدید کنند.

سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌های خودی تولیدشده و یا آزادشده از سلول‌های آسیب‌دیده و در حال مرگ را نیز شناسایی می‌کند. این ترکیبات «الگوی مولکولی وابسته به آسیب[1]» (DAMPs) نامیده می‌شوند (بازگشت به جدول ۲-۴). سلول‌های آسیب‌دیده ناشی از عفونت یا دیگر عوامل (سموم شیمیایی، سوختگی‌ها، ضربه و کاهش خون‌رسانی) این ترکیبات را تولید می‌کنند. این مواد به‌طور معمول از سلول‌هایی که با مرگ برنامه‌ریزی شده می‌میرند، آزاد نمی‌شوند. در برخی از موارد سلول‌های سیستم ایمنی تحریک شده و DAMP‌ها را تولید و آزاد می‌کنند که موجب افزایش پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌ها می‌شوند.

سیستم ایمنی ذاتی از چندین نوع گیرنده سلولی که در نقاط مختلف سلول موجود می‌باشند و هم‌چنین مولکول‌های محلول در خون و ترشحات مخاطی برای شناسایی PAMP‌ها و DAMP‌ها استفاده می‌کند (جدول ۳-۴). مولکول‌های شناساگر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، در بیگانه‌خوارها (یعنی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های اپی‌تلیال بروز می‌کنند. این سلول‌ها در واقع لایه و مرزی بین بدن و محیط خارج، و بین بدن و دیگر انواع سلول‌های بافت‌ها و اعضا تشکیل می‌دهند. به این گیرنده‌های سلولی که میکروب‌های بیماری‌زا و سلول‌های آسیب‌دیده را شناسایی می‌کنند؛ «گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو[2]» می‌گویند. این گیرنده‌ها در سطح غشای پلاسمایی، غشاهای اندوزومی و نیز در درون سیتوپلاسم انواع سلول‌ها وجود دارند. تنوع توزیع این گیرنده‌ها موجب می‌شود تا سیستم ایمنی ذاتی به میکروب‌های خارج و درون سلولی پاسخ دهد (شکل ۱-۴). این گیرنده‌ها به PAMP‌ها و DAMP‌ها، آبشار انتقال پیام درون سلولی فعال می‌شود که سبب بروز فعالیت ضدمیکروبی و پیش‌التهابی در سلول‌های دارای این گیرنده‌ها می‌شود. افزون بر این بسیاری از پروتئین‌های موجود در خون و مایعات خارج سلولی نیز می‌توانند این

جدول ۲-۴ مثال‌هایی از الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا وابسته به سلول‌های آسیب‌دیده

الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا (PAMPs)		نوع میکروب
اسیدهای نوکلئیک	ssRNA	ویروس
	dsRNA	ویروس
	CPG	ویروس، باکتری
پروتئین‌ها	پیلین	باکتری‌ها
	فلاژلین	باکتری‌ها
لیپیدهای دیواره سلولی	LPS	باکتری‌های گرم منفی
	اسید لیپوتایکوتیک	باکتری‌های گرم منفی
الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMPs)		
پروتئین‌های القا شده در استرس	HSP‌ها	
کریستال‌ها	مونوسدیم اورات	
پروتئین‌های‌هسته‌ای	HMGB1	

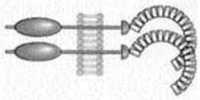
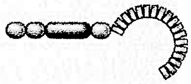
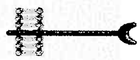
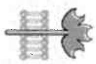
CpG= سیتیدین ـ گوانین دی نوکلئوتید؛ dsRNA= RNA دورشته‌ای؛ HMGB1= جعبه گروهی شماره ۱ بسیار متحرک؛ HSPs= پروتئین‌های شوک حرارتی؛ LPS= لیپوپلی‌ساکارید؛ ssRNA= RNA تک‌رشته‌ای.

الگوهای مولکولی را شناسایی کنند (بازگشت به جدول ۳-۴). این گیرنده‌های محلول با افزایش جذب سلولی و نیز فعال کردن فرآیندهای کشندگی خارج سلولی به پاک‌سازی میکروب‌های موجود در خون و مایعات خارج سلولی کمک می‌کند.

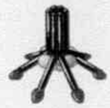
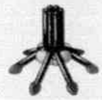
گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی از روی ژن رده زاینده (ژرم‌لاین) رمز می‌شوند، درحالی‌که گیرنده‌های ایمنی تطبیقی از راه بازآرایی سوماتیک ژن‌های گیرنده در پیش‌سازهای لنفوستی ایجاد می‌شوند. در نتیجه میزان اختصاصی بودن گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی در مقایسه با لنفوسیت‌های B و T در سیستم ایمنی تطبیقی

1. Damage-associated molecular patterns
2. Pattern recognition receptors

جدول ۳-۴ مولکول‌های شناساگر الگوها در سیستم ایمنی ذاتی

گیرنده‌های سلولی شناسایی‌کننده الگو (PRR)	جایگاه	نمونه‌های ویژه	لیگاندهای PAMP/DAMP
سلول‌های پیوندی			
گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) 	غشای پلاسمایی از غشاهای اندوزومی دندریتیک‌ها، بیگانه‌خوارها، سلول‌های B، سلول‌های اندوتلیال و بسیاری از دیگر انواع سلولی	TLR از ۱ تا ۹	مولکول‌های گوناگون میکروبی مانند LPS باکتریایی و پپتیدوگلیکان‌ها، اسیدهای نوکلئیک ویروس
گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) 	سیتوپلاسم بیگانه‌خوارها، سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌ها	NOD 1/2 خانواده NLRP (جسم التهابی)	پپتیدوگلیکان‌های دیواره سلولی باکتری‌ها کریستال‌های درون سلولی (اورات، سیلیکا) تغییرات در ATP سیتوپلاسمی و غلظت‌های یونی، آسیب لیزوزومی
گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) 	سیتوپلاسم بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها	RIG-1 و MDA-5	RNA ویروسی
حس‌گرهای DNA سیتوزولی (CDSs) 	سیتوزول بسیاری از سلول‌ها	AIM-2 ، CDSهای همراه با STING	DNA باکتریایی و ویروسی
گیرنده‌های شبه لکتینی نوع C (CLR) 	غشاهای پلاسمایی بیگانه‌خوارها	گیرنده مانوز دکتین	کربوهیدرات‌های سطح میکروبی دارای انتهای مانوزی و فروکتوزی گلوکان‌های موجود در دیواره سلول‌های قارچی
گیرنده‌های رفتگر 	غشاهای پلاسمایی بیگانه‌خوارها	CD36	دی‌آسیل گلیسریدهای میکروبی
گیرنده‌های با انتهای آمین حاوی فرمیل متیونین لوسین - فنیل‌آلانین 	غشاهای پلاسمایی بیگانه‌خوارها	FPR و FPRL-1	پپتیدهای حاوی بنیان‌های فرمیل متیونین در انتهای آمین
مولکول‌های محلول			
پنتراکسین‌ها 	پلاسما	پروتئین‌های واکنش‌دهنده با C (CRP)	فسفریل کولین و فسفاتیدل اتانول آمین میکروبی
کالکتین‌ها 	پلاسما	لکتین اتصالی به مانوز (MBL)	کربوهیدرات‌های دارای مانوز و فروکتوز انتهایی
	آلوئول‌ها	پروتئین‌های سورفکتانت SP-A و SP-D	ساختارهای گوناگون میکروبی

جدول ۳-۴ مولکول‌های شناساگر الگوها در سیستم ایمنی ذاتی (ادامه)

گیرنده‌های سلولی شناسایی‌کننده الگو (PRR)	جایگاه	نمونه‌های ویژه	لیگاندهای PAMP/DAMP
فیکولین‌ها 	پلاسما	فیکولین	N- استیل‌کولین گلوکز آمین و اسید لیپوتایکوئیک موجود در دیواره باکتری‌های گرم مثبت
کمپلمان 	پلاسما	پروتئین‌های گوناگون کمپلمان	سطوح میکروبی

محدودتر است. افزون بر این درحالی‌که سیستم ایمنی تطبیقی قادر به تشخیص میکروب‌های مختلف از یک خانواده و حتی آنتی‌ژن‌های مختلف یک میکروب است، ایمنی ذاتی فقط می‌تواند میکروب را از سلول خودی و یا سلول آسیب‌دیده را از سلول سالم تفکیک کند و قادر به تشخیص گونه‌های مختلف میکروبی و یا نوع سلول نیست.

سیستم ایمنی ذاتی بر ضد سلول‌ها و بافت‌های سالم واکنش نشان نمی‌دهد. این ویژگی برای حفظ سلامت هر موجود زنده ضروری است. ناتوانی در شناسایی خودی در حالت سلامت با سه سازوکار عمده ایجاد می‌شود ـ سلول‌های طبیعی لیگاندهایی برای گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی بروز نمی‌دهند، این گیرنده‌ها در بخش‌های مجزای سلولی قرار دارند که با مولکول‌های میزبان برخورد نمی‌کنند و در نهایت پروتئین‌های مهاری که توسط سلول‌های طبیعی بیان می‌شوند، از فعال‌شدن اجزا گوناگون ایمنی ذاتی، جلوگیری می‌کنند.

با این مقدمه، اکنون توصیف مولکول‌های بسیار متنوع، ویژگی‌های آن‌ها، جایگاه و کارکرد آن‌ها در بدن را در پیش می‌گیریم که توانایی شناسایی PAMP و DAMPها را دارا می‌باشند. ما با مولکول‌های همراه سلول بارز شده در سطح غشاها یا درون سیتوزول‌های سلولی، بحث را آغاز می‌کنیم. مولکول‌های شناساگر محلول و اجرایی ایمنی ذاتی که در خون یا مایعات خارج سلولی یافت می‌گردند، کمی بعد شرح داده می‌شوند.

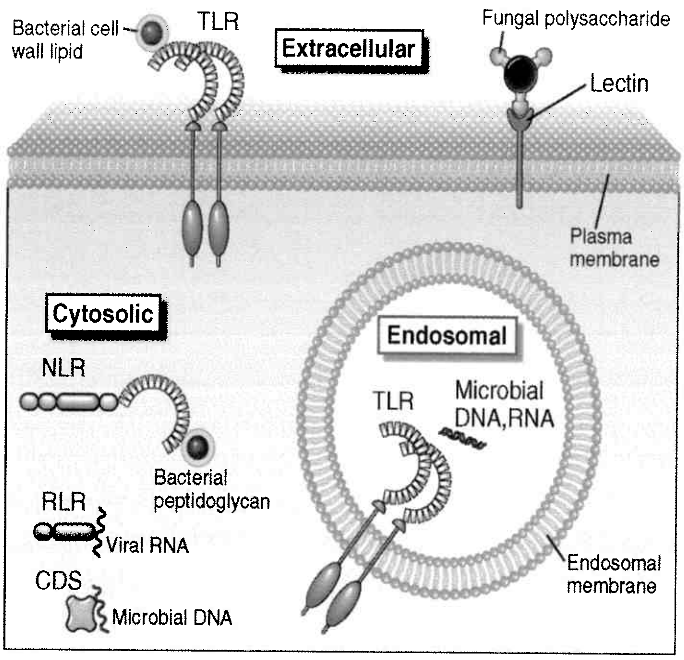
گیرنده‌های شناساگر الگوی وابسته به سلول در ایمنی ذاتی

بسیاری از سلول‌ها، گیرنده‌های شناساگر الگو را بروز می‌دهند و در نتیجه در پاسخ‌های ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند. بیگانه‌خوارهایی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و نیز سلول‌های دندریتیک بیش‌ترین تعداد و تنوع را از این گیرنده‌ها را بروز می‌دهند و بنابراین بیگانه‌خوارها نقش بنیادی در شناسایی و بلع و تخریب میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده داشته و نیز سلول‌های دندریتیک در واکنش به میکروب‌ها و راه‌اندازی التهاب و بعد از آن ایمنی تطبیقی، نقش دارند. گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو به مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام درون سلول متصل و از طریق آن‌ها پاسخ‌های متعدد سلولی، از جمله تولید مولکول‌های پیشبرنده التهاب و دفاع ضدمیکروبی را راه‌اندازی می‌کنند.

در این مبحث به چندگروه متمایز از این نوع گیرنده‌ها و هم‌چنین ساختارهای متفاوت و اختصاصی بودن منحصر به فرد هر کدام برای انواع مختلف میکروب‌ها اشاره می‌کنیم.

گیرنده‌های شبه Toll

گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) از خانواده گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو بوده که در طول تکامل حفظ شده، در سطح بسیاری از سلول‌ها بارز شده و طیف وسیعی از فرآورده‌های میکروبی هم‌چنین مولکول‌های



شکل ۱-۴. جایگاه‌های سلول مولکول‌های شناساگر موجود در سیستم ایمنی ذاتی. تعدادی از گیرنده‌های شناساگر که از خانواده TLR می‌باشند (شکل ۲-۴) در سطح سلول بروز کرده و به مولکول‌های میکروب‌های خارج سلولی بیماری‌زا متصل می‌شوند. درحالی‌که دیگر TLR ها روی غشاهای اندوزومی وجود داشته و اسیدهای نوکلئیک میکروب‌های بلعیده شده را شناسایی می‌کنند. در سلول‌های حس‌گرهای سیتوپلاسمی عفونت‌ها نیز وجود دارند (ادامه همین فصل). این حس‌گرها شامل پروتئین‌های خانواده NLR که پپتید و گلیکون‌های باکتریایی را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌های شبه RIG که به RNA ویروس‌ها متصل می‌شوند و نیز گیرنده‌های غشایی شبه لکتینی که به گلیکان‌های قارچی متصل می‌شوند، هستند. شکل ۴-۴، گیرنده‌های سیتوپلاسمی که به فرآورده‌های سلول‌های آسیب‌دیده و برخی میکروب‌ها متصل می‌شوند را نشان می‌دهد.

بازرشده یا رهاشده توسط سلول‌های دچار استرس یا در حال مرگ را شناسایی می‌کنند. Toll در ابتدا در دروزوفیلا (مگس سرکه) به‌عنوان ژنی که در تشکیل محور پشتی ـ شکمی در مراحل جنینی مگس سرکه دخالت دارد، شناسایی شد ولی بعدها نقش آن در پاسخ‌های ضدمیکروبی مشخص گردید. افزون براین دیده شد دمین سیتوپلاسمیک Toll شبیه ناحیه سیتوپلاسمی گیرنده سایتوکاین ایمنی ذاتی، اینترلوکین -۱ (IL-1) می‌باشد. این اکتشافات منجر به شناسایی هومولوگ‌های Toll در پستانداران شد که گیرنده‌های شبه Toll نامیده شدند. ۹ گیرنده کارکردی از این خانواده در انسان شناسایی شده که به‌صورت TLR1 تا TLR9 نامیده می‌شوند (شکل ۲-۴). این خانواده از گلیکوپروتئین‌های درون غشایی نوع یک بوده که در ناحیه خارج سلولی حاوی تکرارهای غنی از لوسین و الگوهای نیز از سیستئین در کنار هم می‌باشند. در انتهای سیتوپلاسمی دارای دمین شبه‌گیرنده Toll/IL-1 (TIR)[1] می‌باشند. ناحیه بیرون سلولی وظیفه اتصال به لیگاند و دمین درون سیتوپلاسمی در انتقال پیام نقش دارد. دمین‌های TIR در انتهای سیتولاسمی سایتوکاین‌های IL-1 و IL-18 نیز وجود دارد، در نتیجه مسیر انتقال پیام مشترکی بین این سایتوکاین‌ها و TLR ها وجود دارد.

1. TIR homology domain

TLRهای پستانداران در پاسخ به طیف وسیعی از مولکول‌ها در سلول‌های سالم پستانداران وجود ندارند. لیگاندهایی با TLRهای مختلف شناسایی می‌شوند از لحاظ ساختمانی متنوع هستند و با انواع میکروب‌ها تولید می‌شود (بازگشت به شکل ۲-۴). LPS در دیواره باکتری‌های گرم مثبت و فلاژلین، پروتئین موجود در تاژک باکتری‌های متحرک، مثال‌هایی از لیگاندهای باکتریایی می‌باشند. نمونه‌هایی از فرآورده‌های ویروسی عبارت است از RNAهای دورشته‌ای، که در دوره‌ای از چرخه زندگی بیش‌تر ویروس‌های RNAدار دیده می‌شود (در سلول‌های سالم یوکاریوتی دیده نمی‌شود) و RNAهای تک‌رشته‌ای که از RNAهای تک‌رشته‌ای سیتوپلاسمی یوکاریوت‌ها به‌علت جایگاه اندوزومی آن‌ها و تعداد زیاد گوآنوزین و یوریدین متمایز است و دی‌نوکلئوئیدهای CPG غیرمتیله که در پروکاریوت‌ها مشترک بوده اما در ژنوم مهره‌داران نادر می‌باشد، نیز از لیگاندهای TLR می‌باشد.

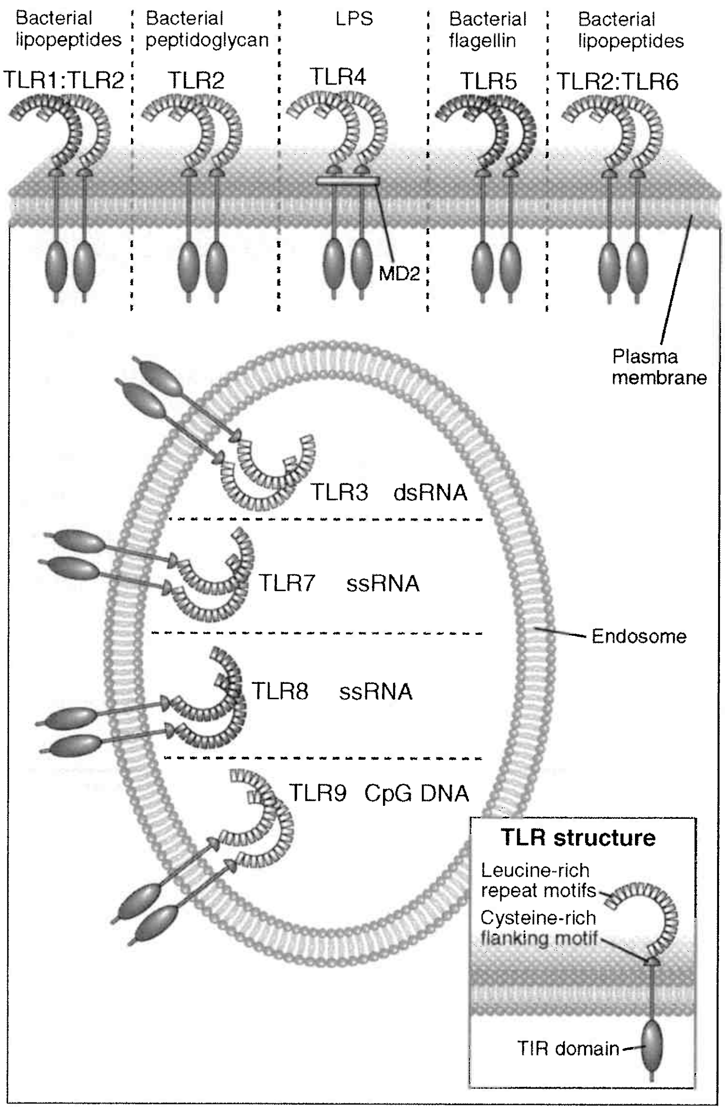
TLRها در پاسخ به مولکول‌های درون سلولی که وجود و جایگاه آن‌ها نشان‌دهنده آسیب سلولی می‌باشد، نیز نقش دارند. از نمونه مولکول‌های میزبان که به TLRها متصل می‌شوند می‌توان به پروتئین‌های شوک حرارتی[1] (HSPs)، چاپرون‌های (مولکول‌های نگهبان[2]) القاشده در پاسخ به استرس‌های سلولی، و جعبه گروهی شماره ۱ بسیار متحرک[3] (HMGB1)، پروتئین اتصالی به DNA که به مقدار زیاد در سلول وجود داشته و در رونویسی و ترمیم DNA نقش دارد، اشاره نمود. این دو گروه مولکولی به‌طور طبیعی در درون سلول وجود دارند و به‌دنبال آسیب یا مرگ سلولی از سلول خارج و با اتصال TLR2 و TLR4 سطح سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و دیگر انواع سلولی، موجب فعال‌شدن آن‌ها می‌شوند.

اساس ساختاری اختصاصی بودن TLRها به علت وجود دمین‌های غنی از لوسین در این گیرنده‌ها است که به‌طور مستقیم به PAMPها و یا مولکول‌های سازواگر[4] متصل به PAMPها اتصال می‌یابند. در TLRها بین ۱۶ تا ۲۸ تکرار غنی از لوسین وجود دارد که هر تکرار از حدود ۲۰ تا ۳۰ اسیدآمینه تشکیل شده است. در بین این اسیدآمینه‌ها، الگوهای ثابت LxxLxLxxN (L نماد لوسین، N نماد آسپاراژین و x نماد هر اسیدآمینه‌های دیگر است) و تعدادی اسیدآمینه متغیر وجود دارند. اسیدآمینه‌های متغیر در این واحدهای اتصالی به لیگاند، در سطح محدب ساختار حاصل از مارپیچ آلفا یا پیچ‌های بتا یا حلقه‌ها[5] قرار می‌گیرند. این توالی‌های تکراری موجب اتصال بعضی از TLRها به مولکول‌های آبگریزی (هیدروفوبی) مانند LPS باکتری‌ها می‌شوند. اتصال لیگاند به دمین‌های غنی از لوسین موجب میان کنش‌های فیزیکی بین مولکول‌های TLR و شکل‌گیری دایمرهای TLR می‌شود. TLRها توانایی تشکیل هترودایمر (دو رشته ناهمگون) با یکدیگر را نیز داشته و گنجینه اختصاصی بودن خود را افزایش می‌دهند. به‌عنوان مثال برای پاسخ به پپتیدوگلیکان، دایمر TLR2 یا TLR6 شکل می‌گیرد.

اختصاصی بودن TLRها تحت تأثیر تعدادی از مولکول‌های کمکی غیر TLR نیز می‌باشد. بهترین نمونه از این مورد اتصال TLR4 به LPS می‌باشد. LPS در ابتدا به پروتئین اتصال به LPS که به‌صورت محلول در خون و مایعات خارج سلولی موجود است، متصل و این مجموعه سبب تسهیل در تحویل LPS به گیرنده‌های سطح سلولی می‌شود. پروتئین خارج سلولی به نام MD2 (پروتئین شماره ۲ تمایز یافته از درون میلوئید[6]) با اتصال به لیپید A در ساختمان LPS، تشکیل مجموعه اتصالی با TLR4 و در نتیجه فعال کردن آن را می‌دهد. CD14، پروتئین دیگری است که برای حداکثر کارایی انتقال پیام ناشی از LPS مورد نیاز است. اغلب سلول‌ها غیر از سلول‌های اندوتلیال CD14 را هم به شکل محلول و هم به شکل غشایی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول بروز می‌دهند. CD14 و MD2 با دیگر TLRها هم همراه شوند. بنابراین ترکیب نمودن‌های مختلف مولکول‌های کمکی با مجموعه‌های TLR ممکن است، دامنه شناسایی مولکول‌های میکروبی که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ذاتی را القا کنند، گسترده کند.

مولکول‌های TLR هم در سطح سلول و هم در سطح غشاهای درون سلولی یافت شده و در نتیجه میکروب‌های موجود در نوحی مختلف سلول را

1. Heatshock proteins 2. Chaperones
3. High-mobility group box 1
4. Adaptor 5. 5-loop
6. Myeloid differentiation protein 2



شکل ۲-۴. ساختار، جایگاه و اختصاصی بودن گیرنده‌های شبه Toll پستانداران (TLRs). نکته مهم این که برخی از TLRها در سطح سلول و بعضی در غشاهای اندوزومی بروز می‌کنند.

شناسایی می‌کنند (بازگشت به شکل ۲-۴). TLRهای ۱، ۲، ۴، ۵ و ۶ در سطح غشای پلاسمایی بارز شده در نتیجه به الگوهای مولکولی موجود در محیط خارج سلولی متصل می‌شوند. تعدادی از مهم‌ترین محرک‌های ایمنی ذاتی به این TLRهای غشایی متصل می‌شوند. از جمله LPS باکتریایی (در اتصال به TLR4) و اسید لیپوتایکوئیک (در اتصال به TLR2). مولکول‌های TLR ۳، ۷، ۸ و ۹ به‌طور عمده در درون سلول در سطح غشای شبکه اندوپلاسمی و غشاهای اندوزومی بارز شده و به لیگاندهای اسید نوکلئیکی متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۲-۴). تعدادی از این لیگاندهای اسید نوکلئیکی به مقدار فراوان‌تر در میکروب‌ها در مقایسه با سلول‌های پستانداران بارز می‌شوند از جمله RNA دورشته‌ای (ویروس‌های RNAدار و در اتصال به TLR3) و الگوهای CpG غیرمتیله (در DNA پروکاریوتی در اتصال به TLR9). RNA تک‌رشته‌ای که به TLR8 متصل می‌شود و در

DNA تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای که به TLR9 متصل می‌شوند و فقط در میکروب‌ها بارز نمی‌شوند ولی علت به اختصاصی بودن نسبی TLRها به انواع میکروب‌ها، جاگیری آنها در اندوزوم‌ها است. DNA و RNA سلول میزبان در حالت طبیعی در درون اندوزوم‌ها وجود ندارند ولی انواع میکروبی در صورت بیگانه‌خواری با نوتروفیل‌ها اندوزومی می‌شوند. البته DNA سلول‌هایی که در اثر عفونت یا دیگر عوامل مرده‌اند. پس از بیگانه‌خواری وارد بخش‌های اندوزومی می‌شوند. بنابراین، TLRها اندوزومی ممکن است بین اسیدهای نوکلئیک سلول‌های طبیعی و میکروبی براساس جایگاه این مولکول‌ها، تمایز قابل شود. یک پروتئین در قرارگیری اندوزومی و کارکرد صحیح TLRهای ۳، ۷، ۸ و ۹ مورد نیاز است که UNC-93B نامیده می‌شود و نقص ژنتیکی در آن به حساس شدن در برابر عفونت‌های ویروسی به‌ویژه آنسفالیت مربوط به ویروس هرپس سیمپلکس، منجر می‌شود. این امر اهمیت جایگیری اندوزومی TLRها را برای دفاع ذاتی بر ضدویروس‌ها، اثبات می‌کند.

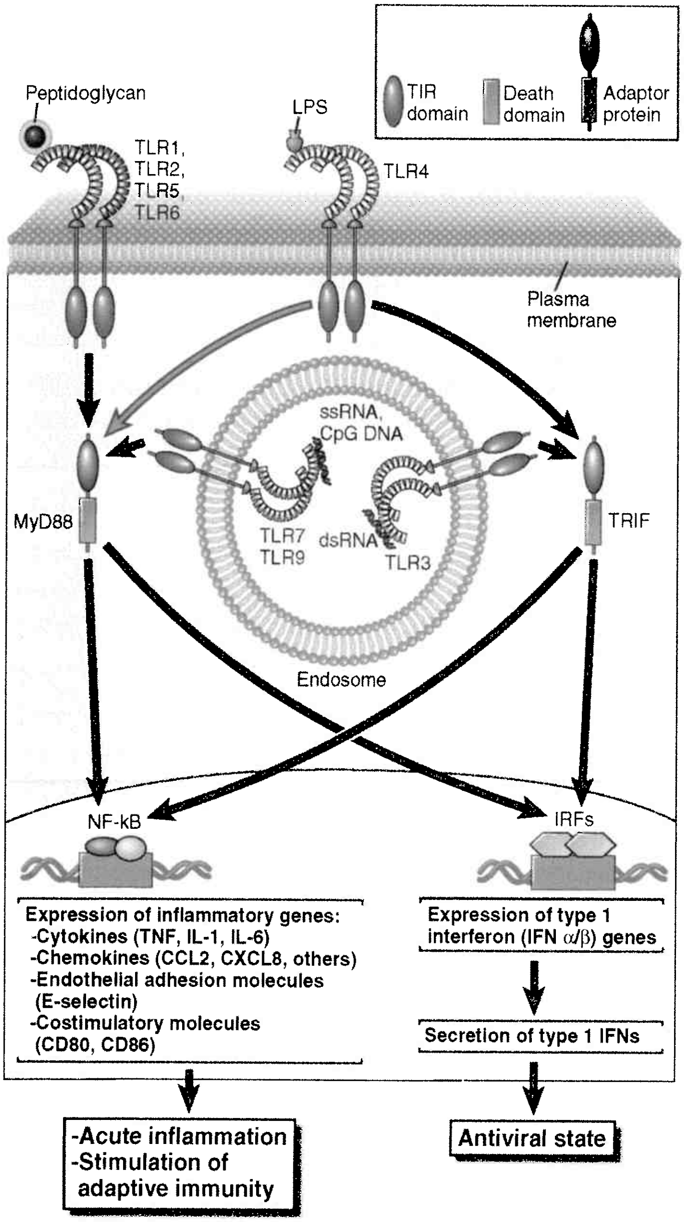
با اتصال TLRها به لیگاندهای میکروبی، چندین مسیر انتقال پیام و در نهایت عوامل رونویسی فعال می‌شوند که موجب بروز ژن‌های مورد نیاز در پاسخ‌های التهابی و ضدویروسی می‌شوند (شکل ۳-۴). با اتصال TLRها به لیگاندشان در سطح سلول و یا غشای شبکه اندوپلاسمی و اندوزوم‌ها، TLRها دایمریزه شده و سپس مسیرهای انتقال پیام آغاز می‌شوند. این دو رشته‌ای شدن ناشی از لیگاند، منجر به تجمع دمین‌های TIR موجود در دنباله‌های سیتوپلاسمی TLRها می‌شود که با به‌کارگیری پروتئین‌های سازواگر[1] دارای دمین TIR، پروتئین کینازها فعال‌شده که موجب فعال‌شدن عوامل رونویسی می‌گردند. عوامل رونویسی عمده که با مسیرهای انتقال پیام TLR فعال می‌شوند عبارتند از عامل هسته‌ای زنجیره کاپا لنفوسیت B (NF-κB)، پروتئین شماره ۱ فعال‌سازی[2] (AP-1)، عامل شماره ۳ و شماره ۷ پاسخ‌دهنده به اینترفرون (IRF7,IRF3). NF-κB و AP-1 موجب بیان ژن‌های مورد نیاز در پاسخ‌های التهابی می‌شوند از جمله سایتوکاین‌های التهابی (از قبیل TNF و IL-1)، کموکاین‌ها (مانند CC12 و CXCL8) و مولکول‌های چسبان سطح اندوتلیال (مانند سلکتین E)، IRF3,7 با اثر بر بروز اینترفرون نوع ۱ (IFN-α و IFN-β) در پاسخ ایمنی ذاتی به ویروس‌ها نقش‌آفرینی می‌کنند.

TLRهای مختلف با استفاده از مولکول‌های مختلف از سازواگرها و مسیرهای انتقال پیام، موجب ایجاد آثار مشترک و نیز منحصر به فرد خود می‌شوند. به‌عنوان نمونه، TLRهای سطح سلولی که از پروتئین سازواگر MyD88 استفاده می‌کنند، NF-κB را فعال کرده و آن‌هایی که از پروتئین TRIF (القاکننده تطابق‌دهنده IFN-β که دارای دمین TIR است[3]) بهره می‌برند. عامل IRF را فعال می‌کنند. همه TLRها غیر از TLR3 قادر به پیام‌دهی از طریق MyD88 و در نتیجه فعال کردن TLR3 با استفاده از TRIF و فعال کردن TRF3 موجب تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شود. TLR4 به‌دلیل استفاده هم‌زمان از MyD88 و TRIF قادر به القای هر دو نوع پاسخ می‌باشد. TLRهای اندوزومی ۷ و ۹ که به میزان زیاد در سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (بازگشت به فصل ۶) وجود دارند از طریق مسیری وابسته به MyD88 و مستقل از TRIF موجب فعال‌شدن هم‌زمان NF-κB و IRFها می‌شوند. بنابراین TLR7 و TLR9، مشابه TLR4 هم پاسخ التهابی و هم پاسخ ضدویروسی را القا می‌کنند. جزئیات فعال‌شدن NF-κB در فصل هفتم مورد بحث قرار می‌گیرد.

گیرنده‌های سیتوزولی برای PAMPها و DAMPها

افزون بر TLRهای غشایی که میکروب‌های بیماری‌زای جای گرفته در بیرون سلول یا در اندوزوم‌ها را شناسایی می‌کنند، سیستم ایمنی ذاتی سلول‌های را به انواع دیگری از گیرنده‌های شناسایی کننده الگو مجهز نموده است که می‌توانند وجود عفونت یا آسیب سلولی را در سیتوزول تشخیص دهند (بازگشت به شکل ۱-۴ و جدول ۳-۴). دو نوع اصلی از این گیرنده‌های سیتوپلاسمی شامل گیرنده‌های شبه NOD[4] و گیرنده‌های شبه RIG[5] می‌باشند. این گیرنده‌های سیتوپلاسمی نیز مانند TLRها با راه‌اندازی

1. Adaptor proteins
2. Activation protein 1
3. TIR-domain-cortaining adaptor inducing
4. NOD-like receptors
5. RIG-like receptors



شکل ۳-۴. کارکرد انتقال پیام گیرنده‌های شبه Toll. گیرنده‌های شبه Toll ۱، ۲، ۵ و ۶ با استفاده از پروتئین سازواگر MyD88، عوامل رونویسی NF-κB و AP-1 را فعال می‌کنند. TLR3 با استفاده از پروتئین سازواگر TRIF، عوامل رونویسی IRF3 و IFR7 را فعال می‌کند و TLR4 از هر دو مسیر فوق استفاده می‌کند. هم‌چنین TLR7 و TLR9 در اندوزوم‌ها با MyD88 هر دو نوع عامل رونویسی NF-κB و IRF7 را فعال می‌کنند.

مسیرهای انتقال پیام موجب ایجاد التهاب و تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شوند. توانایی سیستم ایمنی ذاتی در شناسایی عفونت سیتوپلاسمی بسیار حائز اهمیت است، چرا که بخشی از چرخه زندگی تعدادی از میکروب‌ها در درون سیتوپلاسم رخ می‌دهد، مانند ترجمه ژن‌های ویروسی و یا هم‌آوری ذره ویروسی، تعدادی از باکتری‌ها و انگل‌ها نیز با فرار از وزیکول‌های بیگانه‌خواری وارد سیتوپلاسم می‌شوند. میکروب‌ها با تولید سموم حفره‌ساز در غشاهای پلاسمایی و غشاهای اندوزومی، موجب آزادشدن مولکول‌های میکروبی به درون سیتوپلاسم می‌شوند. این حفره‌های غشایی در اثر تغییر غلظت مولکول‌های خودی درون سلول ناشی از عفونت یا

آسیب نیز ایجاد می‌شوند. این مولکول‌ها سپس با گیرنده‌های سیتوپلاسمی شناسایی می‌شوند.

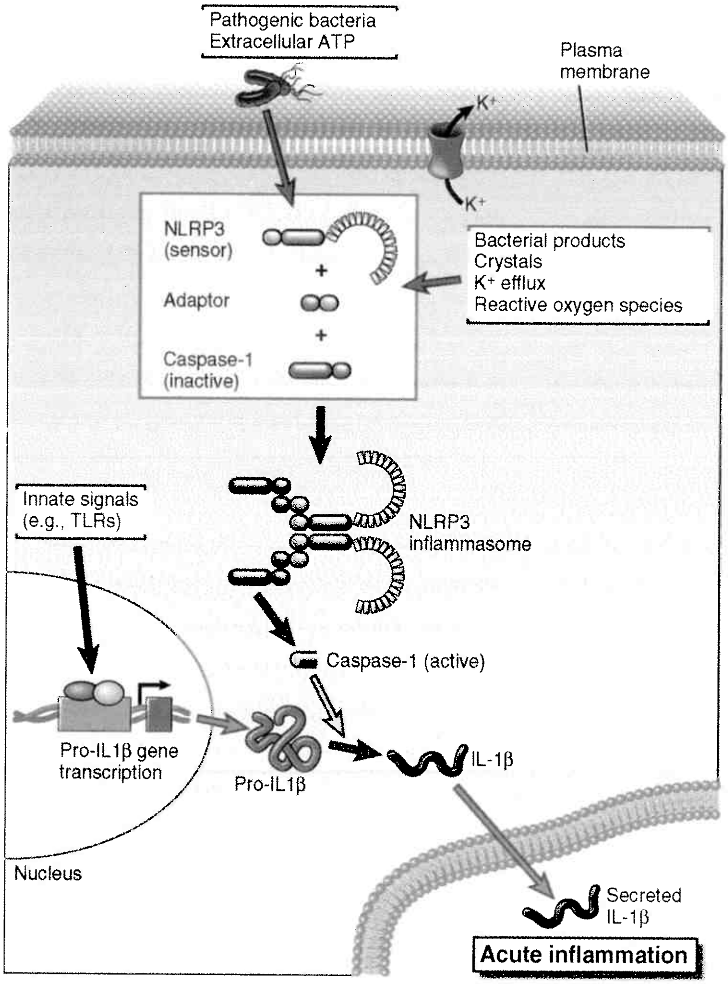
گیرنده‌های شبه NOD

گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) خانواده‌ای با بیش از بیست پروتئین سیتوپلاسمی‌اند که با شناسایی PAMPها و DAMPها و فراخوانی دیگر پروتئین‌ها سبب تشکیل مجموعه انتقال پیام و در نتیجه راه‌اندازی التهاب می‌شوند. علت نام‌گذاری این خانواده داشتن NOD (پروتئین‌های حاوی دمین اولیگومریزه‌کننده نوکلئوتیدها) در ساختمان خودشان است. پروتئین‌های این خانواده به‌طور طبیعی حداقل دارای سه دمین با ساختار و کارکرد متفاوت می‌باشند. این دمین‌ها عبارتند از دمین غنی از لوسین (مشابه TLR ها) که لیگاندها را شناسایی می‌کند، دمین NACHT (پروتئین نورونی مهارکننده آپوپتوز[1] [NAIP]، CIITA ، HET-E و TP1) که با اتصال به دمین مشابه خود در دیگر NLRها موجب اولیگومریزه شدن می‌شود و دمین اجرایی که با فراخوانی دیگر پروتئین‌ها مجموعه انتقال پیام را تشکیل می‌دهد. سه زیر خانواده از NKRها وجود دارد که اعضای هر کدام دمین اجرایی مختص خود به نام‌های دمین CARD (دمین فراخوانی کاسپاز) دمین Pyrin و دمین BIR را دارند. علی‌رغم ین که تعدادی از NLRها فقط در بافت‌ها خاصی موجود می‌باشند، اغلب آن‌ها در انواع سلول‌ها یافت می‌شوند. بیش‌ترین پژوهش‌ها در مورد NLRهای سلول‌های ایمنی و التهابی و سلول‌های سطوح اپی‌تلیالی انجام شده است.

مولکول‌های NOD1 و NOD2 دو عضو از زیرخانواده NLRs با دمین اجرایی CARD می‌باشند که در سیتوپلاسم چندین نوع سلول از جمله سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و بیگانه‌خوارها وجود داشته و به پپتیدوگلیکان دیواره سلول‌های باکتریایی پاسخ می‌دهند. NOD2 به مقدار زیاد در سلول‌های پانت[2] روده‌ای وجود داشته و با تحریک تولید مواد ضدمیکروبی به نام دفنسین در دفاع بر ضد میکروب‌های بیماری‌زا نقش‌آفرینی می‌کند. NOD1 دی‌آمینوپی‌ملیک اسید (DAP) موجود در باکتری‌های گرم منفی را شناسایی می‌کند درحالی‌که NOD2 با شناسایی مولکول مورامیل‌دی‌پپتید هر دو نوع باکتری گرم مثبت و منفی را شناسایی می‌کند. این پپتیدها از باکتری‌های درون و بیرون سلولی آزاد می‌شوند. برای ورود پپتیدهای باکتری‌های بیرون سلولی به درون سیتوپلاسم سلول میزبان، این باکتری‌ها را سازوکارهای تحویل‌دهنده‌ای به نام سیستم‌های ترشحی نوع III و IV بهره می‌برند که سبب وارد نمودن سموم به درون سلول می‌شوند. NODها با شناسایی لیگاندهای پپتیدی خود مانند سموم باکتریایی، اولیگومریزه شده و با ایجاد تغییر ساختاری موجب فراخوانی چندین نسخه از کیناز RIP2 با دمین CARD اجرایی خود شده که در نهایت یک مجموعه انتقال پیامی به نام NOD[3] را تشکیل می‌دهند. کینازهای RIP2 موجود در این مجموعه با فعال کردن NF-κB سبب بروز ژن‌های راه‌اندازی کننده التهاب می‌شوند (مشابه TLR هایی که با MyD88 پیام انتقال می‌دهند). NOD1 و NOD2 هر دو برای پاسخ ایمنی ذاتی به باکتری‌های بیماری‌زای مجرای گوارش مانند هلیکوباکتر پیلوری و لیستریا مونوسیتوژنز ضروری باشند. پلی‌مورفیسم در ژن NOD2 موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری التهابی بورده به نام بیماری کرون می‌شود که شاید به‌علت نقص در پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌های طبیعی و بیماری‌زای روده باشد. اگر این میکروب‌ها به دیواره روده دسترسی پیدا کنند، ممکن است موجب التهاب مزمن شوند. هم‌چنین جهش‌های به‌دست آوردن کارکرد[4] (کسب کارکرد) در ژن NOD2 که منجر به افزایش انتقال پیام NOD شود با بیماری التهابی سیستمیک به نام سندرم Blau مرتبط می‌باشند (برخلاف جهش‌های ازدست‌دادن کارکرد[5] [فقدان کارکرد] در NOD2 که موجب بیماری کرون می‌شود).

مولکول‌های NLRP زیرخانواده‌ای دیگر از پروتئین‌های NLR بوده که در پاسخ به الگوهای مولکولی سیتوپلاسمی، تشکیل مجموعه انتقال پیامی به نام اجسام التهابی (اینفلمازوم) می‌دهند که این مجموعه سبب ایجاد شکل فعال سایتوکاین التهابی IL-1 و IL-18 می‌شود (شکل ۴-۴). چهارده پروتئین، عضو زیرخانواده NLRP (خانواده NLR دارای دمین

1. Neuronal apoptosis inhibitory protein
2. Paneth cells
3. NOD-signalosome
4. gain of function
5. loss of function



شکل ۴-۴. جسم التهابی. فعال‌سازی جسم التهابی NLRP3 که فرآیند تبدیل شدن پیش‌ساز IL-1β فعال را پیش می‌برد، در شکل نشان داده شده است. اجسام التهابی با دیگر پروتئین‌های NLRP با شیوه‌ای مشابه کار می‌کنند. PAMPها و DAMPهای گوناگونی با کمک پیام‌های گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو موجب القای بیان پیش‌ساز IL-1β می‌شوند.

پیرین) بوده که اغلب دارای دمین اجرایی پیرین (Pyrin) می‌باشند. نام پیرین از ریشه یونانی (Pyro) به‌معنای حرارت گرفته شده است چرا که نخستین‌بار در ژنی جهش‌یافته که منجر به بیماری ارثی تب‌دار شده بود، شناسایی شد. بیش‌ترین مطالعات در مورد سه نوع جسم التهابی صورت گرفته که هر کدام حاوی یکی از سه پروتئین زیرخانواده NLRP به نام‌های NLRP3 ،IPAF/NLRC4 (کرایوبیرین نیز گفته می‌شود) و NLRP1 می‌باشند. با شناسایی فرآورده‌های میکروبی و یا تغییر مقدار یون‌ها و مولکول‌های خودی در سیتوپلاسم، این NLRPها فعال شده و از طریق دمین‌های مشابه با دیگر پروتئین‌ها متصل و با فراخوانی آن‌ها مجموعه جسم التهابی[1] را تشکیل می‌دهند. به‌عنوان نمونه با اتصال لیگاند، چندین NLRP3 به هم متصل و تشکیل اولیگومر را می‌دهند. هر پروتئین NLRP3 در این اولیگومر به پروتئینی سازواگر به نام ASC متصل می‌شود. سپس این پروتئین‌های سازواگر از طریق دمین CARD خود به همین دمین در پیش‌ساز غیرفعال آنزیم کاسپاز -۱[2] متصل می‌شوند. کاسپازها، پروتئازهای دارای ریشه اسیدآمینه سیستئین در جایگاه فعال خود بوده که پروتئین‌ها را در ریشه اسیدآمینه آسپارتات برش

1. Inflammasome
2. Caspase-1

می‌دهند. کاسپاز -۱ فقط پس از فراخوانی در مجموعه جسم التهابی فعال می‌شود. هر چند چندین کاسپاز دیگر در شکل‌گیری نوعی از مرگ سلولی به نام آپوپتوز[1] نیز شرکت دارند (بازگشت به فصل ۱۵). کارکرد اصلی کاسپاز -۱ برش اشکال سیتوپلاسمی پیش‌سازهای غیرفعال دو سایتوکاین مشابه به نام‌های $IL\text{-}1\beta$ و IL-18 می‌باشد. برش ایجاد شده با کاسپاز -۱ منجر به فعال شدن این سایتوکاین‌ها، خروج آن‌ها از سلول و ایجاد کارکردهای پیش‌التهابی می‌شود. در این فصل در مورد جزئیات فعالیت این سایتوکاین‌ها و پاسخ التهابی آن‌ها بحث خواهیم کرد. در اینجا فقط به همین بسنده شود که التهاب ایجادشده با IL-1 نقشی محافظتی بر ضدمیکروب‌های ایجادکننده جسم التهابی ایفا می‌کند.

محرک‌های سیتوپلاسمی متعددی سبب القای پاسخ‌های اجسام التهابی حاوی NLRPها می‌شوند که شامل فرآورده‌های میکروبی، کریستال‌های مشتق از مولکول‌های خودی یا محیطی و کاهش غلظت سیتوپلاسمی یون پتاسیم (K^+) می‌باشند. این محرک‌ها اغلب به‌دنبال عفونت‌ها و استرس‌های سلولی به‌وجود می‌آیند (بازگشت به شکل ۴-۴). فرآورده‌های میکروبی فعال‌کننده جسم التهابی حاوی NLRPها، عبارتند از مولکول‌های باکتریایی مانند فلاژلین، مورامیل دی‌پپتید LPS، سموم ایجادکننده حفره و RNA باکتریایی و ویروسی. مواد کریستالی نیز از فعال‌کنندگان بالقوه اجسام التهابی بوده که احتمال دارد که این کریستال‌ها از محیط منشأ گرفته باشند، مانند آزبست و سیلیکات و یا از سلول‌های خودی مرده مشتق شده باشند مانند مونوسدیم اورات و پیروفسفات کلسیم دهیدراته، کلسترول و ATP بیرون سلولی نیز از دیگر محرک‌های درون‌زاد[2] می‌باشد که شاید از سلول‌های مرده آزاد و درون سلول میزبان منتقل شده باشد.

تنوع ساختاری محرک‌های فعال‌کنند اجسام التهابی گویای این واقعیت است که آن‌ها به‌طور مستقیم به پروتئین‌های NLRP متصل نشده بلکه با القای تغییرات کوچک در سیتوپلاسم سلول، سبب فعال شدن NLRPها می‌شوند. کاهش غلظت یون پتاسیم درون سلولی شاید یکی از فرآیندهای مشترک است چرا که کاهش غلظت با سموم باکتریایی حفره‌ساز، موجب فعال‌شدن اجسام التهابی می‌شود. از طرف دیگر، بسیاری از دیگر فعال‌کنندگان اجسام التهابی نیز موجب افزایش خروج K^+ از سلول می‌شوند. از دیگر سازوکارهای مشترک فعال‌کنندگی اجسام التهابی، تولید گروه‌های اکسیژن فعال می‌باشد که رادیکال‌های آزاد و سمی اکسیژن هستند که در طی آسیب سلولی تولید می‌شوند.

فعال‌شدن کاسپاز -۱ توسط جسم التهابی هم‌چنین ممکن است باعث ایجاد یک شکل از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده به نام پیروپتوز[3] گردد که ویژگی‌های آن عبارتند از تورم سلول‌ها، کاهش یکپارچگی غشا پلاسمایی و رهاسازی میانجی‌های التهابی. پیروپتوز موجب مرگ برخی از میکروب‌های خاص می‌شود که به سیتوزول راه یافته‌اند و نیز موجب افزایش رهاسازی $IL\text{-}1\beta$ ساخته شده به کمک جسم التهابی می‌شود که فاقد قطعه راهبر آبگریز مورد نیاز برای ترشح مرسوم پروتئین‌ها از سلول‌ها می‌باشد. افزون بر پیروپتوز وابسته به کاسپاز -۱، یک مسیر وابسته به کاسپاز -۱۱ برای پیروپتوز وجود دارد که برای محافظت در برابر باکتری‌های خاصی که به سیزول راه یافته‌اند، مورد نیاز است. البته محرک‌های ایمنی ذاتی که این مسیر را فعال می‌کنند، هنوز شناخته نشده‌اند.

کشف این واقعیت که برخی از اجسام کریستالی می‌توانند اجسام التهابی را فعال کنند، درک ما را در مورد تعدادی از بیماری‌های التهابی تغییر داده است. نقرس، التهاب دردناک مفاصل که سال‌هاست می‌دانیم به‌علت رسوب کریستال‌های مونوسدیم اورات در مفاصل ایجاد می‌شود. براساس این واقعیت که کریستال‌های اورات از فعال‌کنندگان جسم التهابی‌اند، استفاده از آنتاگونیست‌های IL-1 در درمان نقرس حاد مقاوم به داروهای ضدالتهابی معمول مورد توجه قرار گرفته است. به شکل مشابه، نقرس کاذب با رسوب کریستال‌های پیروفسفات کلسیم (از دیگر فعال‌کنندگان جسم التهابی) ایجاد می‌شود. جلوگیری از فعال‌شدن جسم التهابی یا استفاده از داروهای ضد IL-1 در درمان بیماری شغلی التهاب مزمن و فیبروزشونده ریه‌ها که

1. Apoptosis
2. Endogenous
3. Pyroptosis

در اثر تنفس آزبست و سیلیکات ایجاد می‌شود نیز مورد توجه قرار گرفته است.

فعال‌شدن نامنظم جسم التهابی به‌دلیل جهش‌های به‌دست آوردن کارکرد اتوزوم در یک یا چند جز پروتئینی‌اش، منجر به آغاز شدن و در نهایت ساخت زیاد IL-1 می‌گردد. نتیجه آن حملات پی‌درپی تب و التهاب موضعی می‌شود که شایع‌ترین آن‌ها در مفاصل و روده به‌وجود می‌آید. این اختلالات سندرم‌های دوره‌ای همراه با کرایوپیرین (CAPS) نامیده می‌شوند و یک زیرگروه از گروه بزرگتر سندرم‌های تب دوره‌ای با علائم مشابه می‌باشند که بر اثر ساخت بیش از حد سایتوکاین‌ها یا پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی به‌وجود می‌آید.

این مجموعه از اختلالات سندرم‌های خودالتهابی[1] نیز نامیده می‌شوند، زیرا با التهاب خودبه‌خودی و بدون یک محرک آغازکننده شناخته می‌شوند. چنین بیماری‌های با بیماری‌های خودایمن فوق دارند. بیماری‌های خودایمن ناشی از اختلالات سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشند که به‌علت آنتی‌بادی‌ها و/یا سلول‌های T خودواکنش‌گر به‌وجود می‌آیند. بیماران مبتلا به CAPS را می‌توانند با آنتاگونیست‌های IL-1 با موفقیت درمان نمود.

به‌تازگی توجه بسیار زیادی به جسم التهابی شده است، زیرا یافته‌ها حاکی از آن است که جسم التهابی ممکن است در پی رسوب مقادیر زیاد مواد با منشأ درون‌زاد درون بافت‌ها نیز فعال شود. این مود شامل کریستال‌های کلسترول در آترواسکلروز، اسیدهای چرب آزاد و لیپیدها در سندرم متابولیک همراه با چاقی و آمیلوئید در بیماری آلزایمر می‌باشد. در تمام این موارد فعال شدن جسم التهابی منجر به ساخت IL-1 و ایجاد التهاب می‌گردد که ممکن است با پاتوژنز این بیمارها در ارتباط باشد. چنین یافته‌های راه را برای کارآزمایی بالینی به‌منظور درمان برخی از این بیماری‌ها (بیماری‌های انسدادی قلب و رگ‌ها، دیابت نوع ۲ همراه با اضافه وزن) با آنتاگونیست‌های IL-1، هموار ساخته است.

گیرنده‌ها شبه RIG

گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) از حس‌گرهای سیتوپلاسمی RNA ویروسی بوده که با القای تولید اینترفرون‌های نوع I، به اسیدهای نوکلئیک ویروسی پاسخ می‌دهند. مولکول‌های RLR، RNA دورشته‌ای و تک‌رشته‌ای را شناسایی می‌کنند. این RNAها در ژنوم ویروس‌های RNAها در ژنوم ویروس‌های RNAدار و نیز در رونویسی از ژن‌های ویروس‌های RNa و DNAدار وجود داشته یا به‌وجود می‌آیند. دو عضو معروف RLRها، RIG-1 (ژن شماره ۱ القاشده با اسید رتینوئیک[2]) و MDA5 (ژن شماره ۵ وابسته به متمایز از ملانوما[3]) می‌باشند. هر دو عضو دارای دو دمین فراخوانی کاسپاز (CARD)[4] در انتهای آمین خود با کارکرد برهم‌کنش با دیگر پروتئین‌های انتقال پیام می‌باشد و یک دمین هلیکاز RNA و یک دمین انتهای کربوکسیل می‌باشند که هر دو در شناسایی RNA درگیر هستند. این دو عضو ویژگی‌های متفاوتی در شناسایی RNA ویروسی دارا می‌باشند که بخشی مربوط به طول ژنوم RNA دورشته‌ای مورد شناسایی می‌باشد که این امر موجب افزایش حساسیت در شناخت RNAهای دورشته‌ای با طول متفاوت می‌شود. RLRها قادر به تفکیک RNA تک‌رشته‌ای ویروسی ا RNAهای حاصل از رونویسی در سلول طبیعی نیز می‌باشند. به‌عنوان نمونه، RIG-1 فقط RNAهایی که دارای سه فسفات در انتهای ´۵ خود می‌باشند را شناسایی می‌کند که این قسمت در RNAهای سیتوپلاسمی سلول میزبان وجود ندارد، چرا که یا با کلاهک ۷- متیل‌گوانوزین پوشیده شده است و یا از انتهای ´۵ حذف شده است. RLRها در انواع سلول‌های بافتی و لکوسیت‌های مشتق از مغز استخوان بروزمی کنند. بنابراین این گیرنده‌ها با حساس‌کردن سلول‌های مزبور به عفونت ویروسی RNAدار، موجب نقش‌آفرینی این سلول‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی ضدویروسی می‌شوند.

با اتصال RLRها به RNA، مسیرهای انتقال پیام فعال و منجر به فسفریلاسیون و فعال‌شدن عوامل رونویسی IRF3 و IRF7 و همچنین NF-κB می‌شود که این عوامل رونویسی ساخت اینترفرون‌های نوع I را القا می‌کند.

1. Autoinflammatory syndromes
2. Retinoic acid-inducible gene 1
3. Melanoma differentiation-associated gene 5
4. Caspase recruitment domain

حسگرهای سیتوزولی و مسیر STING

حسگرهای DNA سیتوزولی[1] (CDSs) مولکول‌هایی هستند که پس از یافتن DNA سایتوزولی، مسیرهای انتقال پیامی را فعال می‌کنند که پاسخ‌های ضدمیکروبی مانند ساخت اینترفرون‌های نوع یک و اتوفاژی را فعال می‌کنند. با سازکارهای متفاوتی ممکن است DNA توسط میکروب‌های سلولی گوناگونی به درون سیتوزول آزاد شود. تاکنون چندین حسگر DNA سیتوزولی مختلف و مسیرهای پیام‌رسانی آن‌ها شناخته شده است که عبارتند از:

- ***مسیر STING (محرک ژن‌های اینترفرون) که یک سازوکار اصلی برای فعال‌سازی پاسخ‌های اینترفرون‌های نوع I وابسته به DNA می‌باشد.*** STING یک پروتئین غشایی مستقر در سطح شبکه اندوپلاسمیک است که به‌طور غیرمستقیم توسط DNA میکروبی موجود در سیتوزول فعال می‌شود. DNA سیتوزولی به یک آنزیم به نام GMP-AMP سنتاز (cGAS) که یک دی‌نوکلئوتید حلقوی را به نام GMP-AMP حلقوی (cGAMP) می‌سازد، متصل می‌شود. cGAMP سپس با STING برهم‌کنش داده و موجب تحریک جابه‌جایی STING به غشاهای دستگاه گلژی می‌شود که در آنجا به‌عنوان داربستی برای تقویت فسفریلاسیون IRF3، نقش بازی می‌کند. IRF3 فسفریله، به هسته منتقل شده و بروز اینترفرون‌های نوع I را القا می‌کنند. STING هم‌چنین موجب راه‌اندازی اتوفاژی[2] می‌شود. اتوفاژی یک سازوکار است که در آن سلول‌ها، اندامک‌های خود را (مانند میتوکندری) با وزیکول‌های متصل به غشا برای تجزیه نمودن با وزیکول‌های دارای لیزوزوم‌ها، ادغام می‌کنند. در ایمنی ذاتی، اتوفاژی یک سازوکار برای تحویل میکروب‌های سیتوزولی به لیزوزوم‌ها می‌باشد که در آنجا میکروب‌ها توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک کشته می‌شوند.
- عوامل وابسته به DNA فعال‌کننده تنظیم اینترفرون (DAI) به DNA چندین منبع میکروبی متصل شده و IRF3 را فعال می‌کند که منجر به پاسخ اینترفرون نوع I می‌شود. DAI هم‌چنین موجب فعال‌شدن مسیر NF-κB می‌شود.
- RNA پلیمراز ۳ به DNA میکروبی متصل شده و آن را به RNA، رونویسی معکوس می‌کند که این RNA مسیری را که به‌زودی شرح داده خواهد شد و مسیر RIG نامیده می‌شود را فعال کرده که این مسیر هم منجر به بیان اینترفرون نوع I می‌شود.
- AIM2[3] (غایب در ملانوما -۲) یک حسگر DNA سیتوزولی دیگر می‌باشد که DNA دورشته‌ای سیتوزولی را شناسایی می‌کند. AIM2 یک جسم التهابی کاسپاز -۱ را تشکیل می‌دهد که فرآیند پردازش پیش‌سازهای $IL\text{-}1\beta$ و IL-18 را پیش می‌برد.

دیگر گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگوی وابسته به سلول

انواع دیگری از گیرنده‌های غشایی و سیتوپلاسمی شناسایی‌کننده مولکول‌های میکروبی نیز در انواع سلول‌ها بارز میشند (بازگشت به جدول ۳-۴). دسته‌ای از این گیرنده‌های با انتقال پیام‌های فعال‌سازی، کارکردی مشابه TLRها، سبب راه‌اندازی پاسخ‌های التهابی و کشندگی میکروب‌ها می‌شوند و دسته دیگر بیش‌تر در بلع میکروب‌ها به درون سلول‌های بیگانه‌خوار نقش دارند (بازگشت به جدول ۳-۴).

گیرنده‌های کربوهیدرات

گیرنده‌هایی که کربوهیدرات‌های سطح میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند سبب تسهیل بیگانه‌خواری میکروب‌ها و تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متعاقب آن می‌شوند. این گیرنده‌ها متعلق به خانواده لکتین نوع C می‌باشند. این گیرنده‌ها به خانواده لکتین نوع C متعلق می‌باشند که علت نام‌گذاری آن‌ها پیشتر در توانایی چسبیدن به کربوهیدرات‌ها (لکتین) در حالتی وابسته به Ca^{++} می‌باشد. اما برای نام‌گذاری هم‌تراز با TLRها و دیگر گیرنده‌ها، به نام گیرنده‌های لکتین نوع C (CLR) نامیده می‌شوند. بعضی از این گیرنده‌ها به‌صورت محلول در خون و مایعات خارج سلولی وجود دارد (در ادامه در مورد آن‌ها

---

1. Cytoplasmic DNA Sensors
2. Autophagy
3. Absent in melanoma-2

بحث می‌شود) و تعدادی نیز به‌صورت گیرنده‌های غشایی در سطح ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های برخی از بافت‌ها وجود دارند. همه این گیرنده‌ها دارای دمین ثابت شناسایی‌کننده کربوهیدرات می‌باشند. انواع لکتین غشایی نوع C با اختصاصی بودن برای کربوهیدرات‌های متفاوت وجود دارند. این قندها مانوز، گلوکز، N- استیل گلوکزآمین و یا βگلوکان‌ها هستند. به‌طورکلی این گیرنده‌های غشایی مولکول‌های قندی سطح دیواره سلول‌های میکروبی و نه سلول‌های پستانداران را شناسایی می‌کنند. برخی از این گیرنده‌ها در بیگانه‌خواری میکروب‌ها نقش دارند و بعضی نیز با فعال‌نمودن انتقال پیام، در پاسخ‌های حفاظتی ضدمیکروبی در سلول‌ها نقش دارند.

- ***گیرنده مانوز***[1]. گیرنده مانوز (CD206) از شناخته‌شده‌ترین لکتین نوع C بوده و در بیگانه‌خواری میکروب‌ها نقش دارد. این گیرنده قندهای انتهایی ساختارهای کربوهیدراتی سطحی میکروب‌ها مانند D- مانوز، L- فوکوز و N- استیل -D- گلوکز آمین را شناسایی می‌کند. این قندها اغلب در انتهایی در سطوح میکروبی یافت می‌شوند درحالی‌که کربوهیدرات‌های سلول‌های یوکاریوتی اغلب به گالاکتوز و اسید سیالیک ختم می‌شوند. بنابراین قندهای انتهایی در میکروب‌ها می‌توانند به‌عنوان PAMP شناخته شوند، کارکرد انتقال پیام شناخته‌شده‌ای در گیرنده‌های مانوز دیده نشده است و اتصال آن‌ها به میکروب‌ها، مقدمه بلع آن‌ها را با ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فراهم می‌سازد. اگرچه اهمیت پاک‌سازی میکروب‌ها به‌واسطه گیرنده‌های مانوزی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.
- ***دکتین‌ها***. دکتین -۱ و ۲ (لکتین نوع C همراه سلول دندریتیک)[2] گیرنده‌های شناسایی‌کننده سطح سلول‌های دندریتیک بوده که دو مرحله از چرخه زندگی قارچ‌ها را شناسایی می‌کنند. دکتین -۱ به βگلوکان که از بخش‌های اصلی فرم مخمری کاندیدا آلبیکنس است، متصل می‌شود. این قارچ‌ها از انواع بالقوه بیماری‌زا بوده که در همه‌جا یافت می‌شود. دکتین -۲ به الیگوساکاریدهای با مانوز فراوان که در شکل هایفی کاندیدا وجود دارد، متصل می‌شود. لیگاندهای کربوهیدراتی برای دکتین‌ها در سطح برخی باکتری‌ها و دیگر میکروب‌ها نیز بارز می‌شوند. در پاسخ به لیگاندهایشان، هر دو دکتین به لیگاند خود متصل شده و سبب القای مسیرهای انتقال پیام در سلول‌های دندریتیک و در نتیجه تولید سایتوکاین‌ها و دیگر پروتئین‌های التهابی و نیز افزایش پاسخ ایمنی تطبیقی می‌شود. تحریک سلول‌های دندریتیک از طریق دکتین سبب تولید سایتوکاین‌هایی می‌شود که در تمایز سلول T $CD4^+$ مبتدی به نوعی از سلول T اجرایی به نام T_H17 نقش دارند. این سلول T اجرایی دارای کارکرد اختصاصی در دفاع بر ضد عفونت‌های قارچی و برخی عفونت‌های باکتریایی است.
- دو نوع دیگر از گیرنده‌های کربوهیدرات‌ها در سطح سلول‌های دندریتیک عبارتند از لانگرین (CD207) که بیش‌تر در سطح سلول‌های لانگرهانس اپیدرمی وجود دارد و DC-SIGN که در سطح اغلب سلول‌های دندریتیک بارز می‌شود. DC-SIGN نقشی آسیب‌رسان در پیش‌برد عفونت سلول‌های T به ویروس HIV-1 را نیز دارد. گلیکوپروتئین پوشش ویروس HIV-1 به نام gp120 به DC-SIGN در سطح سلول‌های دندریتیک مخاطی متصل و با آن‌ها از طریق رگ‌های لنفاوی به گره‌های لنفاوی برده شده و با تحویل به سلول‌های T $CD4^+$ موجب آلوده‌شدن آن‌ها می‌گردد.

گیرنده‌های رفتگر[2]

گیرنده‌های رفتگر مجموعه‌ای از پروتئین‌های سطح سلولی با ساختار و کارکرد متنوع بوده و به‌علت میانجی‌گری برداشت لیپوپروتئین‌ها به درون سلول به این اسم، نام‌گذاری شده‌اند. برخی از این نوع گیرنده‌ها مانند SR-A و CD36 روی ماکروفاژها بروز می‌کنند و سبب بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌شوند. افزون بر این، CD36 به‌عنوان گیرنده کمکی در شناسایی و پاسخ به اسید لیپوتایکوئیک و لیپوپپتیدهای دی‌آسیله باکتریایی با TLR2/6، نقش دارند. هر گیرنده رفتگر قادر به شناسایی و اتصال به طیف وسیعی

---

1. Mannose receptor
2. Dendritic cell-associated C-type lectin 1

از ساختارهای مولکولی مانند LPS، گلوکان و پروتئین‌ها می‌باشد. اهمیت گیرنده‌های رفتگر در ایمنی ذاتی زمانی بیش‌تر مشخص شد که حساسیت به عفونت‌ها در موش‌های فاقد ژن‌های این نوع گیرنده‌ها، افزایش یافت و این‌که بعضی از میکروب‌های بیماری‌زا، عواملی بارز می‌سازند که از شناسایی و بیگانه‌خواری با میانجی‌گری گیرنده‌های رفتگر جلوگیری به‌عمل می‌آورد.

گیرنده‌های پپتید فرمیل

گیرنده پپتید فرمیل -۱ (FPR1) که در سطح لکوسیت‌ها بروز می‌یابد، پپتیدهای دارای بنیان‌های N- فرمیل متیونین باکتری‌ها را شناسایی کرده و موجب تحریک حرکت جهت‌دار این سلول‌ها می‌شود. از آن‌جا که همه پروتئین‌های باکتریایی و تعداد کمی از پروتئین‌های پستانداران (آن‌هایی که در میتوکندری ساخته می‌شوند) دارای فرمیل میتونین می‌باشند، وجود این گیرنده‌ها در بیگانه‌خوارها سبب شناسایی و پاسخ ترجیحی به پروتئین‌های باکتریایی می‌شود. پپتیدهای باکتریایی که به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند از جلمه نخستین و قدرتمندترین عوامل جاذب لکوسیت‌ها بوده که شناخته شده‌اند. جاذب‌های شیمیایی، چندین نوع از مولکول‌های قابل انتشار بوده که اغلب در جایگاه‌های عفونت تولید و با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول‌ها موجب حرکت هدایت‌شده آن‌ها به سمت کانون‌های عفونت می‌شوند. همان‌طور که در فصل سوم بیان شد، سلول‌های میزبان انواع مولکول‌های جاذب مانند کموکاین‌ها را تولید می‌کنند. مولکول‌های FPR، FPRL1 و دیگر گیرنده‌های کموتاکسی به ابرخانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G و GTP که هفت‌بار از غشا عبور می‌کنند (GPCR)، تعلق دارند. این گیرنده‌ها به‌واسطه پروتئین‌های G سه واحدی متصل به آن‌ها، پاسخ‌های درون سلولی را آغاز می‌کنند (بازگشت به فصل ۷). این پروتئین‌های G با تحریک دیگر انواع پاسخ‌های درون سلولی مانند تغییرات اسکلت سلولی، موجب افزایش حرکت سلولی می‌شوند.

اجزای سلولی سیستم ایمنی ذاتی

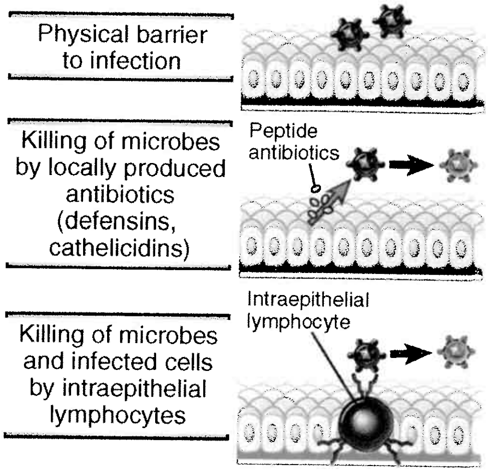
سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی چندین کارکرد ضروری در دفاع ضدمیکروبی به‌عده دارند. برخی از این سلول‌ها با تشکیل سدهای فیزیکی از ورود عفونت‌ها جلوگیری می‌کنند. انواعی از این سلول‌ها با عرضه گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو و اتصال به PAMPها و DAMPها سبب تولید سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین‌های ضدویروسی شده و یا سلول‌های عفونی و میکروب‌ها را می‌کشند. به‌علاوه برخی از سلول‌های ایمنی ذاتی برای تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متعاقب آن ضروری‌اند.

سدهای اپی‌تلیالی

سطوح اپی‌تلیالی سالم با ایجاد سدی فیزیکی بین محیط خارج و بافت میزبان و نیز با تولید مواد شیمیایی ضدمیکروبی از ورود میکروب‌ها به بدن جلوگیری می‌کنند (شکل ۵-۴). پوست و پوشش مخاطی لوله‌های گوارشی، تنفسی و ادراری ـ تناسلی، از مهم‌ترین سدهای بین محیط و میزبان پستان‌داران می‌باشند. این سدها از کنار هم قرارگرفتن سلول‌های اپی‌تلیال شکل گرفته و اعمال متعدد فیزیولوژیک از جمله جلوگیری از ورود میکروب‌ها را انجام می‌دهند. از بین رفتن یکپارچگی این لایه‌های اپی‌تلیال با ضربه یا دیگر عوامل سبب مستعدشدن شخص به عفونت‌ها می‌شود.

کارکرد حفاظتی این سد بیش‌تر به‌صورت فیزیکی است. سلول‌های اپی‌تلیال با ایجاد اتصالات محکم مانع عبور میکروب‌ها از بین خود می‌شوند. لایه خارجی کراتین که از تجمع سلول‌های مرده کراتینه پوست ایجاد می‌شود، از نفوذ میکروب‌ها به لایه‌های زیرین اپیدرم جلوگیری می‌کند. موکوس، مایعی غلیظ متشکل از گلیکوپروتئین‌های موسین می‌باشد که از سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی، گوارشی و ادراری ـ تناسلی ترشح می‌شود. موکوس به‌طور فیزیکی مانع تهاجم میکروب‌ها شده و موجب تسهیل دفع میکروب‌ها با مژه‌های دستگاه تنفس و حرکات دودی دستگاه گوارش می‌شود. اگرچه این ویژگی‌های فیزیکی در دفاع میزبان نقش مهمی داند، دیگر سازوکارهای دفاعی نیز به کمک سلول‌های اپی‌تلیال شکل گرفته تا کارکرد فیزیکی آن‌ها تکمیل شود.

سلول‌های اپی‌تلیال و نیز تعدادی از لکوسیت‌ها پپتیدهای ضدمیکروبی تولید می‌کنند. دفنسین‌ها و



شکل ۵-۴. سدهای اپی‌تلیال. سلول‌های اپی‌تلیال در محل ورود میکروب‌ها سدهای فیزیکی ایجاد می‌کنند و مواد ضدمیکروبی تولید می‌نمایند. هم‌چنین این سلول‌ها در کشتن میکروب‌ها و سلول‌های عفونی به لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال کمک می‌کنند.

کاتلیسیدین‌ها دو خانواده از پپتیدهای ضدمیکروبی با ساختارهای منحصر به فرد می‌باشند.

- **دفنسین‌ها**[1] پپتیدهای کاتیونی کوچک به طول ۲۹ تا ۳۴ اسیدآمینه بوده که دو ناحیه کاتیونی و آبگریز و سه پیوند دی‌سولفید درون زنجیره‌ای در ساختمان آن‌ها وجود دارد. آلفا و بتا دفنسین دو خانواده از دفنسین‌های انسانی بوده که از نظر جایگاه پیوندهای دی‌سولفید با هم متفاوتند. سلول‌های اپی‌تلیال سطوح مخاطی و لکوسیت‌های گرانول‌دار (مانند نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش) از تولیدکنندگان دفنسین‌ها می‌باشند. سلول‌های مختلف، انواع متفاوتی از دفنسین‌ها را تولید می‌کنند. سلول‌های پانت درون کریپت‌های روده باریک از تولیدکنندگان اصلی دفنسین آلفا می‌باشد. دفنسین‌های سلول‌های پانت که گاهی کریپتیدین نیز نامیده می‌شوند، در محدودکردن تعداد میکروب‌های درون مجاری مخاطی نقش دارند. دفنسین‌ها افزون بر دستگاه گوارش، از سلول‌های مخاطی دستگاه تنفس و هم‌چنین در پوست تولید می‌شوند. برخی از سلول‌ها، دفنسین‌ها را به‌طور دائم تولید می‌کند ولی تولید آن‌ها تحت تأثیر سایتوکاین‌ها و فرآورده‌های میکروبی افزایش می‌یابند ولی در برخی از سلول‌ها تولید دفنسین فقط تحت تأثیر سایتوکادین‌ها و فرآورده‌های میکروبی صورت می‌گیرد. دفنسین‌های هم با اثر سمی مستقیم بر باکتری‌ها و قارچ‌ها و هم با فعال کردن سلول‌های تولیدکننده پاسخ‌های التهابی در دفاع میکروبی نقش دارند. دیفنسین‌های با سازوکارهای گسترده‌ای، میکروب‌ها را می‌کشند. بسیاری از آن‌ها می‌توانند به غشاهای میکروبی وارد شده و باعث ازهم‌گسیختگی این غشاها می‌شوند.
- **کاتلیسیدین‌ها**[2] از نوتروفیل‌ها و اپی‌تلیوم پوست، مجرای گوارشی و تنفسی تولید می‌گردند. این ترکیب ابتدا به‌صورت پروتئینی پیش‌ساز به وزن 18kD ساخته می‌شود که دارای دو دمین بوده و سپس به دو پپتید با نقش‌های حفاظتی برش می‌خورند. سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی از محرک‌های تولید هر دو فرم پیش‌ساز و بالغ کاتلیسیدین‌ها می‌باشند. کاتلیسیدین‌های فعال (برش‌خورده) با چند سازوکار کلی به دفاع بر ضد عفونت‌ها می‌پردازند: سمیت مستقیم بر ضد انواعی از میکروب‌ها و فعال‌سازی پاسخ‌های لکوسیتی و دیگر سلول‌ها که در نهایت به پاک‌سازی میکروب‌ها می‌انجامد. قطعه انتهایی کربوکسیل این ترکیبات که LL-37 نامیده می‌شود، به بخش سمی دیواره خارجی باکتری‌های گرم منفی (LPS) متصل و آن را خنثی می‌کند. هم‌چنین LL-37 اتصال به DNA و مهار فعال‌شدن جسم التهابی AIM2، نقشی ضدالتهابی بازی می‌کند.

در بین سطوح اپی‌تلیال انواع خاصی از لنفوسیت‌ها از جمله لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی وجود دارند که به میکروب‌های معمول آن نواحی پاسخ می‌دهند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیال در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم سطوح مخاطی قرار دارند. با توجه به نوع و

---

1. Defensins
2. Cathelicidins

جایگاه بافت، دسته‌های لنفوسیتی متنوع با نسبت‌های متفاوت وجود دارند. این زیردسته‌های لنفوسیتی T براساس نوع گیرنده آنتی‌ژن (TCR) تفکیک‌پذیر می‌باشند.

بعضی از سلول‌های T درون اپی‌تلیالی یک مشکل معمول گیرنده سلول T از نوع $\alpha\beta$ بروز می‌دهند که در سطوح بیش‌تر سلول‌های T موجود در بافت‌های لنفوئید و نیز جریان خون، حضور دارد. دیگر سلول‌های T بافت اپی‌تلیال یک شکل از گیرنده آنتی‌ژنی به نام گیرنده سلول T از نوع $\gamma\delta$ را بروز می‌دهند که ممکن است آنتی‌ژن‌های پپتیدی و یا غیرپپتیدی را شناسایی کنند. ویژگی مشترک این سلول‌ها، تنوع محدود گیرنده‌های آنتی‌ژنی آن‌ها در مقایسه با بیش‌تر سلول‌های T موجود در سیستم ایمنی تطبیقی است. عقیده بر این است که لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی تعداد اندکی از ساختارهای میکروبی شایع را شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی ممکن است با ترشح سایتوکاین‌ها، فعال‌کردن بیگانه‌خوارها و نیز کشتن سلول‌های آلوده، در دفاع میزبان شرکت کنند.

بیگانه‌خوارها

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، نخستین سلول‌های تخصص‌یافته برای بیگانه‌خواری بوده و اولین خط دفاعی را در مقابل میکروب‌هایی که از مدل‌های اپی‌تلیالی گذر کرده‌اند، تشکیل می‌دهند. در فصل دوم درباره این سلول‌ها بحث شد. در این فصل و دیگر فصل‌ها جزئیات کارکردی آن‌ها بیش‌تر بیان خواهد شد. اهمیت نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ضدمیکروبی ایمنی ذاتی زمانی بیش‌تر مشخص شد که در افراد مبتلا به سرطان‌های مغز استخوان و یا سرطان‌های در حال درمان که دچار کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون شده‌اند و نیز در بیماران مبتلا به نقص‌های ارثی کارکرد بیگانه‌خوارها، میزان عفونت‌های کشنده باکتریایی و قارچی افزایش چشمگیری یافته بود.

سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک در ایمنی ذاتی، نقش‌های شناسایی و اجرایی مهمی را به عهده دارند. در فصل دوم سلول‌های دندریتیک معرفی شدند. در فصل ششم نقش آن‌ها در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T نیز بحث خواهد شد. به یاد دارید، سلول‌های دندریتیک خانواده‌ای غیرهمگون از سلول‌های مشتق از بافت مغز استخوان بوده که دارای زوائد سیتوپلاسمی شبه دندریتی می‌باشند و در اپی‌تلیوم و بیش‌تر بافت‌های بدن حضور دائم دارند. سلول‌های دندریتیک به‌خاطر شکل و جایگاه آناتومی خاص، برای شناسایی میکروب‌های مهاجم بسیار مناسبند. افزون بر این، سلول‌های دندریتیک در مقایسه با انوع دیگر سلول‌ها، TLR و گیرنده‌های سیتوپلاسمی شناسایی‌کننده الگوی بیش‌تری را بروز می‌دهند که آن‌ها را به حساس‌ترین سلول‌های با نقش چندگانه در شناسایی PAMPها و DAMPها در میان تمام انواع سلول‌های بدن، تبدیل می‌کنند. نوعی از سلول‌های دندریتیک به‌علت شباهت ظاهری به سلول‌های پلاسمایی تولیدکننده آنتی‌بادی، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نامیده می‌شوند. این سلول‌ها تولیدکننده اصلی سایتوکاین‌های ضدویروسی (اینترفرون‌های نوع I) در پاسخ به ویروس‌ها می‌باشند. بخشی از این توانایی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید به‌علت داشتن مقادیر بیش‌تر TLRهای اندوزومی (TLRهای ۳، ۷، ۸ و ۹) نسبت به دیگر انواع سلول‌های دندریتیک است. زیرا این نوع TLRها در شناسایی اسیدهای نوکلئیک ویروس‌های بلعیده‌شده نقش دارند. در این فصل در مورد جزئیات کارکرد ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I بحث می‌گردد.

سلول‌های دندریتیک با توجه به نقش در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، قابلیت منحصر به فرد در راه‌اندازی و هدایت پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ناشی از سلول‌های T به‌عهده دارند. این توانایی سلول‌های دندریتیک ناشی از قابلیت آن‌ها در انجام سه فعالیت است: جذب آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی، انتقال آن‌ها به محل سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی و فرآوری آنتی‌ژن‌ها و قابل شناسایی‌کردن آن‌ها با سلول‌های T (بازگشت به فصل ۶)، پاسخ ذاتی سلول‌های دندریتیک به PAMPها، به‌ویژه پیام‌رسانی TLR، نقش مهمی در افزایش توانایی پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط سلول‌های دندریتیک دارند. از این گذشته، انتقال پیام ناشی از TLRها سبب القای بروز مولکول‌های کمک تحریکی و

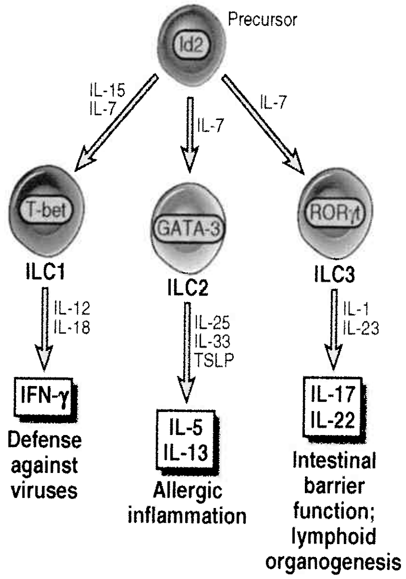
سایتوکاین‌ها در سلول‌های دندریتیک می‌شود. این مولکول‌ها افزون بر آنتی‌ژن، برای فعال‌کردن و تمایز سلول‌های T مبتدی به انواع اجرایی ضروری‌اند. براساس ماهیت میکروب آغازکننده پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سلول‌های دندریتیک قادرند موجب تمایز سلول‌های T مبتدی به انواع سلول‌های اجرایی، مانند T_H1 های تولیدکننده IFN-γ یا T_H17 تولیدکننده IL-17 شوند. تأثیر سلول‌های دندریتیک در فعال‌شدن و تمایز سلول‌های T در فصل نهم بحث خواهد شد.

سلول‌های کشنده طبیعی و دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی

سلول‌های لنفوئی ذاتی (ILCs) که در فصل ۲ معرفی شدند، سلول‌های مشتق از مغز استخوان با ظاهری شبیه به لنفوسیت‌ها می‌باشند. کاربردهای ضدمیکروبی گسترده‌ای دارند. این سلول‌ها از یک بیش‌ساز مشترک در مغز استخوان ایجاد می‌شوند که توسط بروز یک عامل رونویسی به نام Id2 قابل شناسایی می‌باشد. این سلول‌های برخلاف لنفوسیت‌های سیستم ایمنی تطبیقی به IL-7 برای رشد خود نیازمند می‌باشند. آن‌ها بدون نیاز به تکثیر کلونی و تمایز می‌توانند به‌طور کامل کارهای اجرایی خود را انجام دهند. سلول‌های لنفوئید ذاتی از سازوکارهای مشابه سلول‌های T به‌ویژه تولید سایتوکاین‌های متعدد، بهره می‌برند اما آن‌ها ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن که بازآرایی کنند را نداشته و نیز گیرنده‌های سلول T را بروز نمی‌دهند. سه زیرگروه اصلی از ILCها وجود دارد که براساس سایتوکاین تولیدی آن‌ها، قابل شناسایی می‌باشند (شکل ۶-۴). هر نوع از آن‌ها را می‌توان براساس مولکول‌های سطحی و سازوکارهای اجرایی که در فرآیندهای محافظتی از خود نشان دهند، به زیرگروه‌های دیگری تقسیم نمود (مختصر بحث می‌شود).

سلول‌های کشنده طبیعی NK

سلول‌های کشنده طبیعی، نخستین و بهترین سلول‌های لنفوئید ذاتی می‌باشند که تابه‌حال شناخته شده‌اند. این سلول‌ها یک زیرگروه از ILCهای نوع I بوده که نقش‌های مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به‌ویژه بر



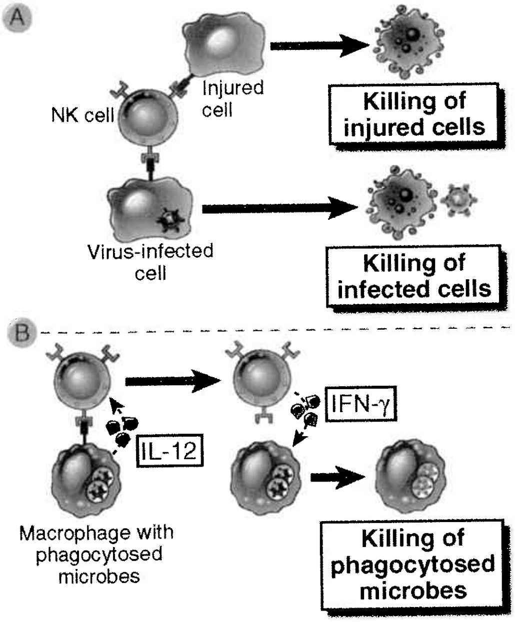
شکل ۶-۴. سه زیرگروه اصلی از سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC)، همگی از یک پیش‌ساز مشترک مغز استخوان به‌وجود می‌آیند که باکمک عامل رونویسی Id2 شناسایی می‌شود. هر زیرگروه تمایز یافته براساس عوامل رونویسی جداگانه و سایتوکاین‌هایی که به هنگام فعالیت می‌سازند، قابل شناسایی‌اند. سایتوکاین‌هایی که موجب تمایز زیرگروه‌های ILC1، ILC2 و ILC3 می‌شوند و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی که ILC ها را برای ساخت سایتوکاین‌های اختصاصی گروه خاصی فعال می‌کنند در شکل نشان داده شده است. کارکردهای اصلی ILC ها نیز شرح داده شده است.

ضدویروس‌های درون سلولی و باکتری‌ها، بازی می‌کنند. اصطلاح سلول کشنده از این حقیقت برگرفته شده است که نقش مهم آن‌ها کشتن سلول‌های آلوده می‌باشد. مشابه آنچه که سلول‌های کشنده ایمنی تطبیقی، یعنی سلول‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) انجام می‌دهند و از آنجا که بدون تمایز بیش‌تر و پس از یک‌بار بالغ شدن این کار را انجام می‌دهند به آن‌ها طبیعی گفته می‌شود. سلول‌های NK شامل ۵ تا ۱۵٪ سلول‌های تک‌هسته‌ای در خون و طحال را شامل می‌شوند. آن‌ها در دیگر اعضای لنفوئید نادر می‌باشند اما در بعضی اعضای خاص مانند کبد و رحم

باردار، به فراوانی یافت می‌شوند. سلول‌های NK در خون به شکل لنفوسیت‌های بزرگ با گرانول‌های سیتوپلاسمی بی‌شماری ظاهر می‌شوند و مانند همه سلول‌های لنفوئید ذاتی، سلول‌های NK گیرنده‌های آنتی‌ژنی توزیع شده به‌صورت دودمانی که در سطح سلول‌های B و T وجود دارند را بروز نمی‌دهند. به‌جای آن، سلول‌های NK از گیرنده‌های رمز شده توسط DNA ژرم‌لاین استفاده می‌کنند (بعدها بحث می‌شود) تا بتوانند سلول‌های سالم را از سلول‌های آلوده شده با عوامل بیماری‌زا، تمایز دهند. این سلول‌ها را می‌توان براساس بروز CD56 و نبود شاخص سلول T یعنی CD3 شناسایی نمود. بیش‌تر سلول‌های NK خون انسان، هم‌چنین CD16 را که در شناسایی سلول‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی، نقش دارند، بروز می‌دهند.

کارکردهای اجرایی سلول NK

فعالیت‌های اجرایی سلول‌های NK شامل از بین بردن سلول‌های عفونی و ساخت IFN-γ می‌باشد که ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده، فعال می‌کند (شکل ۷-۴). سازوکار سلول‌کشی سلول NK مشابه CTLهای $CD8^+$ می‌باشد که در فصل ۱۱ جزئیات بیش‌تر آن مورد بحث قرار می‌گیرد. سلول‌های NK مانند CTLها دارای گرانول‌های حاوی پروتئین‌های کشنده برای سلول‌های هدف می‌باشند. با فعال‌شدن سلول‌های NK، گرانول‌ها به خارج سلول فرستاده شده و پروتئین‌های درون آن‌ها در مجاورت سلول‌های هدف آزاد می‌شوند. پرفورین از پروتئین‌های درون گرانول بوده که سبب تسهیل ورود گرآنزیم‌ها[1] (از دیگر پروتئین‌های درون گرانول) به سیتوپلاسم سلول هدف می‌شود. گرآنزیم‌ها، آنزیم‌های آغازکننده فرآیندهای پیام‌دهی ایجادکننده مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های هدف می‌باشد. کشته‌شد سلول‌های آلوده به ویروس یا باکتری‌های درون سلولی با سلول‌های NK، در واقع حذف مخازن عفونی به کمک آن‌ها است. برخی از تومورها، به‌ویژه انواع مشتق از سلول‌های خون‌ساز، به احتمال زیاد به‌علت بروز ناکافی انواع MHC-1 مورد هدف سلول‌های NK قرار می‌گیرند.



شکل ۷-۴. کارکردهای اجرایی سلول‌های NK. A. سلول‌های NK لیگاندهای سطح سلول‌های عفونی یا سلول‌های تحت استرس را شناسایی و آنها را می‌کشند در این حالت سلول‌های NK مخزن‌های عفونت و یا سلول‌های غیرکارکردی را پاک‌سازی می‌کنند. **B.** سلول‌های NK در پاسخ به IL-12 تولیدشده از ماکروفاژها، IFN-γ تولید می‌کنند که با فعال‌کردن ماکروفاژها موجب کشته‌شدن میکروب‌های بلعیده‌شده می‌شوند.

IFN-γ تولیدشده از NK، مانند انواع تولیدشده از سلول‌های T، موجب فعال‌سازی ماکروفاژها و افزایش قابلیت کشندگی باکتری‌های بلعیده‌شده می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۰). این برهم‌کنش سلول NK ماکروفاژ که به IFN-γ وابسته است می‌تواند یک عفونت با باکتری‌های درون سلولی (مانند لیستریا یا مونوسیتوژنز) را برای چندین روز تا چند هفته کنترل کند و بنابراین زمان کافی را برای گسترش ایمنی با میانجی‌گری سلول T و ریشه‌کنی عفونت فراهم آورد. IFN-γ تولیدشده از NK در گره‌های لنفاوی

1. Perforin

هم‌چنین موجب تمایز سلول‌های T مبتدی به انواع T_H1 نیز می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰).

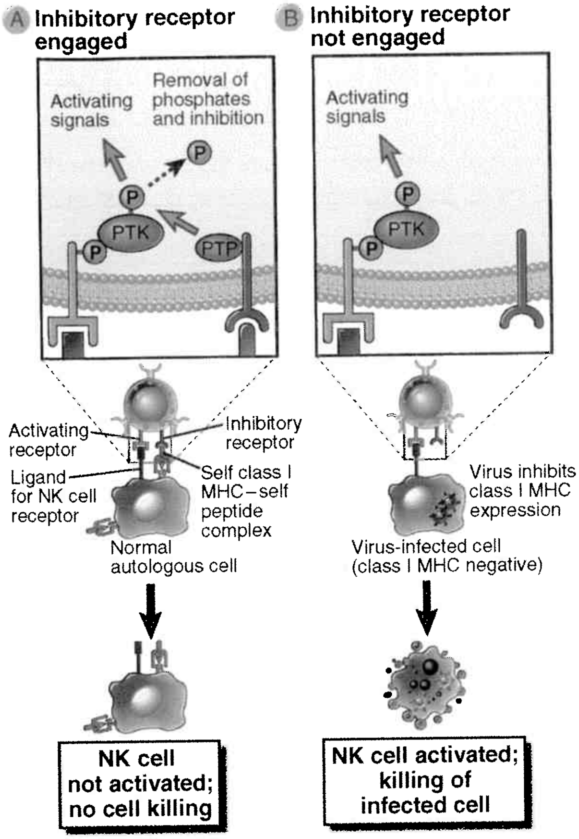
بعضی سلول‌های NK در انسان نه CD16 را بروز می‌دهند و نه سایتوتوکسیک می‌باشند بلکه مقدار فراوانی IFN-γ می‌سازند. می‌توان پیش‌بینی نمود که تخلیه بدن از سلول‌های NK منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت با برخی ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی می‌شود. در موش‌های فاقد سلول T، ممکن است پاسخ سلول NK برای مدت کوتاهی عفونت را تحت کنترل در آورد اما در نهایت در نبود پاسخ ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلول T، این موش‌ها نبرد را واگذار کرده و از بین می‌روند.

گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌های NK

سلول‌های NK می‌توانند سلول‌های سالم را از سلول‌های آلوده و استرس‌دیده، تشخیص دهند و کار سلول NK با تعادل بین پیام‌هایی که از گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده ایجاد می‌شوند، تنظیم می‌گردد. این گیرنده‌ها مولکول‌های سطحی دیگر سلول‌ها را شناسایی کرده و پیام‌های فعال‌کننده یا مهاری را که موجب افزایش یا مهار پاسخ‌های سلول‌های NK می‌گردند را ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های فعال‌کننده پروتئین کینازها را تحریک می‌کنند که پیش‌ماده‌های فرودست[1] را فسفریله می‌کنند درحالی‌که گیرنده‌های مهاری فسفاتاز را تحریک می‌کنند که با کینازها در تعارض‌اند (باعث برداشت فسفر از پیش‌ماده‌های فرودست می‌گردد). ما بعدها در همین فصل در رابطه با پیام‌رسانی گیرنده سلول NK با جزئیات بیش‌تر بحث خواهیم کرد. در کل، گیرنده‌های فعال‌کننده لیگاند خود در سطح سلول‌های آلوده یا آسیب‌دیده که نیازمند حذف می‌باشند، مورد شناسایی قرار داده و گیرنده‌های مهاری سلول‌های سالم را که نیازمند محافظت می‌باشند، شناسایی می‌کنند (شکل ۸-۴). هنگامی که سلول NK با دیگر سلول برهم‌کنش می‌دهد، پیامد آن برآیندی است که ناشی از دسته‌ای از گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری می‌باشد که در سطح سلول NK بروز می‌یابند و با لیگاندهای موجود در سطح دیگر سلول‌ها برهم‌کنش می‌دهند. به‌کارگیری گیرنده‌های فعال‌کننده، موجب تحریک فعالیت کشندگی سلول‌های NK می‌شود که نتیجه آن تخریب سلول‌های استرس‌دیده یا آلوده است. در مقابل، به‌کارگیری گیرنده‌های مهار، کارکرد اجرایی سلول NK را مهار کرده و از تخریب سلول‌های سالم جلوگیری می‌کند. به‌علت ماهیت اتفاقی بروز این گیرنده‌ها، تنوع بسیار بزرگی در دسته‌جات گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری وجود دارد که باعث می‌شود سلول‌های NK متفاوتی در هر شخص به‌وجود آید. نتیجه این امر آن است که حتی سلول‌های NK جداگانه‌ای در همان شخص به‌وجود آید و امکان پاسخ به انواع گوناگون میکروب‌ها یا سلول‌های آلوده را فراهم آورد. افزون بر این ژن‌های رمزکننده بسیاری از این گیرنده‌ها، پلی‌مورف هستند که باعث می‌شود چندین واریانت از این ژن‌ها در جمعیت وجود داشته باشد، بنابراین یک شخص به‌طور متوسط شکل‌های گوناگونی از گیرنده‌ها را نسبت به گیرنده‌های یک شخص دیگر بروز می‌دهد.

گیرنده‌های فعال‌کننده سطح سلول‌های NK یک گروه ناهمگون از لیگاندها را شناسایی می‌کنند که ممکن است برخی از آن‌ها در سطح سلول‌های سالم بروز پیدا کرده و برخی دیگر از آن‌ها به‌طور عمده در سطح سلول‌هایی که دچار استرس شده یا با میکروب‌ها آلوده شده و یا تغییر شکل یافته‌اند، بروز می‌یابند (شکل ۹-۴). بسیاری از گیرنده‌های فعال‌کننده سلول NK، **گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین سلول کشنده (KIR)** نامیده می‌شوند زیرا دارای یک دمین ساختمانی به نام چین‌خوردگی ایمونوگلوبولین (نخستین‌بار در مولکول آنتی‌بادی شناسایی شد) که در فصل ۵ بررسی شد. تمام پروتئین‌هایی که دارای چین‌خوردگی ایمونوگلوبولین می‌باشند، اعضای ابرخانواده ایمونولگوبولین می‌باشند. دومین گروه مهم گیرنده‌های فعال‌کننده متعلق به خانواده لکتین‌های نوع C می‌باشند که پروتئین‌هایی با ویژگی‌های متصل شونده به کربوهیدرات‌ها می‌باشند. به نظر می‌رسد برخی از گیرنده‌های فعال‌کننده به مولکول‌های MHC کلاس I (که از ویژگی‌های مهم گیرنده‌های مهاری می‌باشد و اندکی بعد بیش‌تر بحث می‌شوند) متصل می‌شوند. اهمیت شناسایی مولکول MHC کلاس I هنوز مشخص نشده است. دیگر گیرنده‌های فعال‌کننده لیگاندهای غیر از

1. Downstream



شکل ۸-۴. کارهای گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌های NK. A. شناسایی لیگاندهای سلول‌های هدف با گیرنده‌های فعال‌کننده سلول‌های NK موجب فعال‌شدن تیروزین کنیازها(PTK) می‌شود. فعالیت این کینازها با تیروزین فسفاتازها (PTP) مهار می‌گردد. گیرنده‌های مهاری فسفاتازها را فعال می‌کنند. سلول‌های NK توانایی کشتن سلول‌های سالم دارای MHC-1 را ندارند. B. اگر عفونت ویروسی و یا استرس‌های سلولی بروز MHC-1 سلول‌ها را مهار کنند و هم‌زمان لیگاندهای گیرنده‌های فعال‌کننده NK درگیر شوند، گیرنده‌های مهاری عمل نکرده و سلول‌های NK فعال می‌شوند تا سایتوکاین‌ها را بسازند و سلول هدف را تخریب نمایند. C. سلول‌های عفونی و یا تغییرات سرطانی با افزایش لیگاندهای گیرنده‌های فعال‌کننده موجب فسفوریله‌شدن تیروزین‌ها به مقدار زیاد می‌شوند به‌طوری که کارکرد مهاری فسفاتازها را پوشش می‌دهند و در نتیجه سلول هدف با NKها کشته می‌شود. جزئیات ساختاری لیگاند گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌های NK در شکل ۷-۴ آمده است.

مولکول‌های MHC کلاس I هنوز مشخص نشده است. دیگر گیرنده‌های فعال‌کننده لیگاندهای غیر از مولکول‌های MHC کلاس I و II (کلاسیک) را شناسایی می‌کنند. یکی از گیرنده‌های فعال‌کننده سلول NK که به‌خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است یک لکتین نوع C به نام NKG2D است که به پروتئین‌های شبه MHC کلاس I که شامل MIC-A و MIC-B می‌باشد و در سطح سلول‌های آلوده به ویروس و توموری یافت شده و در سلول‌های سالم وجود ندارند، متصل می‌شود. گیرنده NKG2D با یک زیرواحد انتقال‌دهنده پیام به نام DAP10 همراه می‌باشد که دارای کارکردهای پیام‌رسانی بوده و سایتوتوکسیسیتی سلول NK را بر ضدسلول‌های هدف افزایش می‌دهد.

دیگر گیرنده فعال‌کننده سطح سلول NK، CD16 (FcγRIIIA) می‌باشد که گیرنده‌ای با میل پیوندی پایین برای آنتی‌بادی‌های IgG می‌باشد. مولکول‌های آنتی‌بادی در یک سر خود دارای مناطق بسیار متغیر متصل شونده به آنتی‌ژن می‌باشد و در سر مخالف یک بخش غیرمتغیر دارند که ناحیه Fc خوانده می‌شود و با دیگر مولکول‌های سیستم ایمنی برهم‌کنش می‌دهد. ساختار آنتی‌بادی‌ها را در فصل ۵ شرح دادیم اما اکنون به همین بسنده می‌کنیم که بدانیم CD16 به نواحی Fc انواع خاصی از آنتی‌بادی‌ها (مانند IgG1 و IgG3) متصل می‌شود. CD16 با یکی از سه پروتئین پیام‌رسانی مختلف (برای نمونه FcεRIγ، ζ و DAP12) همراه است. هنگام یک عفونت، سیستم ایمنی تطبیقی IgG1 و IgG3 را ساخته که به آنتی‌ژن‌های میکروبی بروز یافته در سطح سلول‌های آلوده متصل می‌شوند و سلول NK با کمک CD16 به نواحی Fc این آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود. در نتیجه، CD16 پیام‌های

فعال‌کننده‌ای می‌سازد که از راه زنجیره‌های پیام‌رسانی همراه خود آن را منتقل کرده و ممکن است سلول آلوده‌ای را که پوشیده از مولکول‌های آنتی‌بادی است، بکشد. این فرآیند سایتوتوکسیسیتی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی[1] (ADCC) نامیده می‌شود که این فرآیند یک کارکرد اجرایی سیستم ایمنی است که در فصل ۱۳، هنگامی که ایمنی هومورال را بررسی می‌کنیم، شرح داده خواهد شد.

بیشتر سلول‌های NK گیرنده‌های مهاری را بروز می‌دهند که مولکول‌های MHC کلاس I را که پروتئین‌های طبیعی سطح سلول بوده و در سطح تمام سلول‌های هسته‌دار بدن بروز می‌یابند، شناسایی می‌کنند (شکل ۹-۴). یک کارکرد اساسی مولکول‌های MHC کلاس I، جدا از نقش آن‌ها در تنظیم فعال‌شدن سلول‌های NK، عرضه پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی (مانند میکروب‌ها) در سطح سلول‌ها جهت شناسایی توسط سلول‌های $CD8^+$ T، می‌باشد. پیرامون ساختار و کارکرد مولکول‌های MHC در رابطه با شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T، در فصل ۶ صحبت شده است. اما اکنون، مهم است بدانیم که در اساس، سلول‌های NK از انواع گیرنده‌هایی بهره می‌گیرند که با شناخت مولکول‌های MHC کلاس I، از فعال‌شدن سلول NK جلوگیری می‌کنند. چنین فرآیندی سودمند است زیرا سلول‌های طبیعی مولکول‌های MHC کلاس یک را بیان کرده و بسیاری از ویروس‌ها و دیگر عوامل استرس‌زای سلولی منجر به کاهش بیان سطحی MHC کلاسه I می‌گردد. بنابراین سلول‌های NK حضور مولکول‌های MHC را به‌عنوان شاخصی برای طبیعی بودن و سلامتی سلول‌های خودی تفسیر می‌کنند و غیاب آن‌ها یک نشانگر برای عفونت یا آسیب محسوب می‌شود.

بنابراین سلول‌های NK، توسط سلول‌های سالم مهار می‌شوند اما چنین پیامی را از سلول‌های آلوده یا استرس‌دیده دریافت نمی‌کنند. در این هنگام سلول‌های NK به احتمال زیاد پیام‌های فعال‌کننده را از همان سلول‌های آلوده از راه گیرنده‌های فعال‌کننده دریافت می‌کنند. نتیجه نهایی این امر، فعال شدن سلول‌های NK برای ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول‌های آلوده یا استرس‌دیده است.

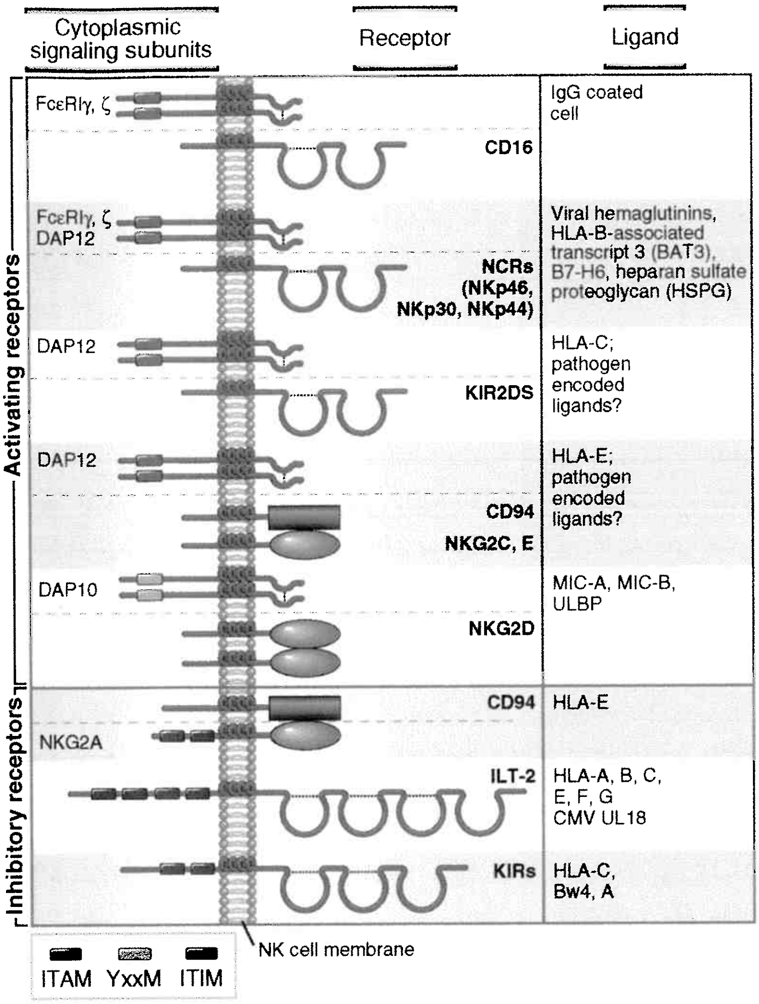
این توانایی سلول‌های NK برای فعال‌شدن توسط سلول‌های میزبان که فاقد مولکول MHC کلاس I شده‌اند را **شناسایی سلول ازدست‌رفته خودی** می‌نامند.

بزرگترین گروه گیرنده‌های مهاری سلول NK، KIPها می‌باشند که به طیف متنوعی از مولکول‌های MHC کلاس I منتقل می‌شوند. از دیگر گیرنده‌های مهاری، لکتین‌ها می‌باشد مانند CD94/NKG2A هترودایمر که یک مولکول MHC کلاسه I با نام HLA-E را شناسایی می‌کند. جالب توجه است که HLA-E پپتیدهای برگرفته از دیگر مولکول‌های MHC کلاس I را عرضه می‌کنند. بنابراین وجود CD94/NKG2A به‌عنوان یک گیرنده بقا برای چندین مولکول MHC کلاس I گوناگون در نظر گرفته می‌شود. سومین خانواده گیرنده‌های مهاری سلول‌های NK که گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین لکوسیتی (LIRs) نامیده می‌شوند نیز از ابرخانواده ایمونوگلوبولین بوده و به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند؛ اگرچه با میل پیوندی پایین‌تری نسبت به KIRها متصل شده و در سطح سلول‌های B بیش‌تر از سلول‌های NK بروز می‌یابند

گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری دارای موتیف‌های ساختمانی در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند که به‌کارگیری مسیرهای پیام‌رسانی به ترتیب موجب افزایش یا مهار کشته‌شده شدن سلول هدف و ترشح سایتوکاین می‌گردند (بازگشت به شکل‌های ۸-۴ و ۹-۴). گیرنده‌های فعال‌کننده، دارای **موتیف‌های فعال‌کننده بر پایه تیروزین موجود در گیرنده‌های ایمنی** (ITAMs) می‌باشند که دارای بنیان‌های تیروزینی می‌باشد که پس از اتصال لیگاند به گیرنده‌ها توسط کینازهای سیتوپلاسمی فسفریله می‌شوند. پس از آن‌که ITAMها تغییر کردند، دیگر پروتئین کینازها به سمت آن‌ها فراخوانده شده و فعال می‌شوند و این پروتئین کینازها در پیام‌رسانی بیش‌تر و فسفریله نمودن پروتئین‌های اضافی مشارکت می‌کنند که در نهایت به فعالیت سایتوتوکسیک و ترشح سایتوکاین منجر می‌شود. هم‌چنین ITAMها در دنباله سیتوپلاسمی دیگر گیرنده‌های پیام‌رسانی چند زنجیره در سیستم ایمنی یافت می‌شوند که عبارتند از گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T و B و ساختار و

---

1. Antibody dependent cell mediated cytotoxicity



شکل ۹-۴. ساختمان گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌ها NK به همراه معرفی لیگاند آن‌ها. نمونه‌هایی از گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده سلول NK و لیگاندشان CD16 و گیرنده‌های سلول‌کشنده طبیعی (NCRs) به‌طور معمول با هومودایمر زنجیره ζ یا هومودایمر FcεRIγ و یا هترودایمر ζ-FcεRIγ همراه می‌شوند. چندین نوع مختلف از KIR وجود دارد که هر کدام لیگاند اختصاصی خود را دارا می‌باشند.

کارکردهای پیام‌رسانی آن‌ها با جزئیات بیش‌تر در فصل ۷ بررسی خواهد شد.

در برخی گیرنده‌های فعال‌کننده، یک زنجیره پلی‌پپتیدی منفرد شامل ITAM و هم‌چنین بخش خارج سلولی متصل‌شونده به لیگاند می‌باشد. در دیگر گیرنده‌ها، ITAMها در زنجیره‌های پلی‌پپتیدی جداگانه وجود دارند مانند FcεRIγ، ζ و DAP12 که به لیگاند متصل نمی‌شوند اما به‌طور غیرکووالان با زنجیره متصل‌شونده به لیگاند، همراه می‌باشند.

گیرنده‌های مهاری سلول NK دارای موتیف‌های مهارکننده بر پایه تیروزین موجود در گیرنده‌های ایمنی (ITIMs) می‌باشند که مولکول هایی را به‌کار می‌گیرند که مسیرهای گیرنده‌های فعال‌کننده را مهار می‌کنند (بازگشت به شکل ۸-۴ و ۹-۴). ITIMها دارای بنیان‌های تیروزین می‌باشند که پس از اتصال لیگاند به گیرنده‌های مهاری، فسفریله می‌شوند. این امر منجر به فراخوانی و فعاشدن فسفاتازها می‌شود که فسفات‌ها را از چندین پروتئین یا لیپید پیام‌رسانی (توسط پیام‌های فرودست گیرنده‌های فعال‌کننده سلول NK ایجاد شده‌اند) برمی‌دارد. نتیجه نهایی مهار کارکردهای پیام‌رسانی در گیرنده‌های فعال‌کننده است. ITIMها هم‌چنین در دنباله سیتوپلاسمی دیگر گیرنده‌ها غیر از گیرنده‌های مهاری سلول‌های NK یافت می‌شوند که

ساختمان و کارکردهای اجرایی آن‌ها با جزئیات بیش‌تر در فصل ۷ گفته می‌شود.

ژن‌های KIR، پلی‌مورف می‌باشند، به‌عبارت دیگر دارای چندین واریانت آللی در جمعیت‌های انسانی می‌باشند و گروه‌های آلل‌های KIR اغلب از یک والد به ارث می‌رسد. این گروه از ژن‌های مرتبط، هاپلوتایپ‌های KIR نامیده می‌شوند. دو هاپلوتایپ اصلی از KIRها و بعضی موارد نادرتر وجود دارد. هاپلوتایپ‌ها در تعداد گیرنده‌های رمزشده تفاوت دارند و بعضی افراد نسبت به دیگران گیرنده‌های فعال‌کننده کمتر یا بیشتر وجود دارد. برخی هاپلوتایپ‌ها با افزایش استعداد ابتلا به بعضی بیماری‌ها در ارتباط هستند مانند سقط جنین خودبه‌خودی و یووئیت.

سایتوکاین‌ها می‌توانند پاسخ‌های اجرایی سلول‌های NK را افزایش دهند. سایتوکاین‌های اصلی سیستم ایمنی ذاتی که کارکرد سلوله NK را تحریک می‌کنند شامل IL-12، IL-15 و IL-18 و اینترفرون‌های نوع I می‌باشند (بعدها بحث می‌شود). هرکدام از این سایتوکاین‌ها فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های NK را افزایش داده و ترشح IFN-γ از سلول‌های NK را تحریک می‌کنند که مستقل از گیرنده‌های فعال‌کننده است. افزون بر این IL-12 و IL-15 عوامل رشد مهمی برای سلول‌های NK به‌شمار می‌روند.

دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی

سه زیرگروه از سلول‌های لنفوئید ذاتی، گروه یک (که شامل سلول‌های NK می‌گردد)، گروه دو و گروه سه، دسته‌هایی از سایتوکاین‌ها را می‌سازند، در دفاع میزبان بر ضد عوامل بیماری‌زای جداگانه همکاری کرده و ممکن است در اختلالات التهابی گوناگون درگیر باشند. این زیرگروه‌ها آنالوگ (شبیه) زیرگروه‌های لنفوسیت $CD4^+$ T (T_H17,T_H2,T_H1) می‌باشند که بعضی از همان سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند(بازگشت به شکل ۶-۴). گروه یک سلول‌های لنفوئید ذاتی IFN-γ را ترشح کرده و شامل سلول‌های NK سایتوتوکسیک و غیرسایتوتوکسیک می‌باشند که پیش‌تر شرح داده شد. گروه دوم سلول‌های لنفوئید ذاتی شبیه زیرگروه T_H2 از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ می‌باشند، IL-5، IL-9 و IL-13 را ترشح کرده و عامل رونویسی GATA2 را بروز می‌دهد. این سلول‌ها موش‌ها را از عفونت‌های کرم‌های انگلی محافظت کرده و هم‌چنین در بیماری‌های آلرژیک مشارکت دارند. گروه سوم سلول‌های لنفوئید ذاتی IL-22 و/یا Il-17 را ترشح کرده و عامل رونویسی RoRγt را بروز میدهند که دارای ویژگی‌های مشترک با زیرگروه T_H17 از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ می‌باشند. این گروه در جایگاه‌های مخاطی یافت می‌شوند و در دفاع بر ضد باکتری‌های خارج سلولی و هم‌چنین حفظ یکپارچگی پپتیدهای اپی‌تلیال مشارکت دارند. سلول‌های القاگر بافتی لنفوئید جز سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه سه بوده و افزون بر IL-17 و IL-22، لنفوتوکسین -α غشایی را بروزداده و TNF ترشح می‌کنند که این سایتوکاین‌ها برای تکامل طبیعی اعضای لنفوئید مورد نیاز می‌باشند (بازگشت به فصل ۲).

لنفوسیت‌های T و B با گیرنده‌های آنتی‌ژنی که تنوع محدود دارند

لنفوسیت‌های T و B از سلول‌های سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشند که دارای اختصاصیت متنوع برای انواع مختلف آنتی‌ژن می‌باشند که در فصل‌های آینده بیش‌تر بحث می‌شوند. زیرگروه‌هایی از لنفوسیت‌های T و B وجود دارند که به‌علت نوترکیبی یکسان در قطعات ژنتیکی و نیز فقدان و یا کاهش تغییر توالی نوکلئوتیدی در محل اتصال قطعات ژنتیکی، دارای تنوع محدودی در گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود می‌باشند. به‌نظر می‌رسد که این زیرگروه‌ها در شناسایی ساختارهای اختصاصی گونه‌های میکروبی (PAMPها) نقش داشته باشند. زیرگروه‌های سلول T که گیرنده آنتی‌ژن محدود دارند شامل سلول‌های T کشنده طبیعی نامتغیر (iNKT)، سلول‌های T نوع $\delta\gamma$ و سلول‌های درونی اپی‌تلیالی دارای گیرنده $\alpha\beta$ می‌باشند. زیرگروه‌های سلول B تولیدکننده آنتی‌بادی‌های با تنوع کم شامل B1 و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای می‌باشند. با وجود این‌که این نوع از سلول‌های B و T، کارکردهای اجرایی مشابه انواع با تنوع زیاد دارند، ولی به دلیل ماهیت اختصاصی‌بودن آن‌ها، بیش‌تر درگروه سلول‌های ایمنی تطبیقی که توضیح بیش‌تر در مورد این زیرگروه‌های خاص سلول‌های B و T در فصل‌های دهم و دوازدهم بیان خواهد شد.

ماست سل‌ها

ماست سل‌ها در پوست و پوشش مخاطی وجود داشته و در پاسخ به عفونت‌ها و دیگر محرک‌ها به سرعت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و میانجی‌های لیپیدی را ترشح می‌کنند. همان‌طور که در فصل دوم اشاره شد، در سیتوپلاسم این سلول‌ها مقادیر فراوانی از گرانول‌های حاوی و میانجی‌های التهابی وجود دارد که در صورت فعال‌شدن این سلول‌ها با میکروب‌ها و یا از طریق فرآیندهای وابسته به آنتی‌بادی اختصاصی گرانول‌های خودرا آزاد می‌کنند. این گرانول‌های حاوی آمین‌های فعال‌کننده[1] (از قبیل هیستامین) که موجب گشادشدن رگ و افزایش نفوذپذیری آن می‌شود و آنزیم‌های لیزکننده پروتئین‌ها که موجب کشته‌شدن باکتری‌ها و سموم غیرفعال میکروبی می‌شوند، می‌باشند. ماست سل‌ها هم‌چنین میانجی‌های لیپیدی (مانند پروستاگلاندین‌ها) و سایتوکاین‌ها (مانند TNF) تولید و ترشح می‌کنند. از آن‌جا که این سلول‌ها به‌طور معمول در مجاورت رگ ساکن هستند (بازگشت به شکل 1B-۲)، آزادشدن گرانول‌ها از آن‌ها به سرعت تغییرات در رگی و التهاب حاد را القا می‌کنند. ماست سل‌ها TLR ها را بارز کرده و با اتصال لیگاند به آن‌ها گرانول‌های خود را آزاد می‌کنند. موش‌های فاقد ماست سل به‌دلیل نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، در کنترل عفونت‌های باکتریایی نقص دارند. فرآورده‌های ماست سل‌ها در دفاع بر ضد کرم‌ها و بروز علائم بیماری‌های آلرژیک نیز نقش دارند. در فصل بیستم در مبحث بیماری‌های آلرژیک به بحث بیش‌تری در مورد ماست‌سل‌ها پرداخته می‌شود.

مولکول‌های محلول شناساگر و اجرایی در ایمنی ذاتی

انواع متعددی از مولکول‌های شناسایی‌کننده میکروب‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به‌صورت محلول در خون و مایعات خارج سلولی وجود دارند، این مولکول‌ها در دفاع بر ضد میکروب‌های بیماری‌زایی که در دوره‌ای از زندگی خود در خارج از سلول به‌سر می‌برند، نقش دارند. مولکول‌های محلول اجرایی به دو روش اصلی عمل می‌کنند.

- در نقش **اپسونین**[2]، با اتصال به میکروب‌ها موجب افزایش فعالیت بیگانه‌خواری ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک می‌شوند. از آن‌جا که سلول‌های بیگانه‌خوار دارای گیرنده‌های اختصاصی برای اپسونین‌ها می‌باشند، قادر به بلغ میکروب‌های متصل به اپسونین‌ها می‌باشند.
- با اتصال به میکروب‌ها، پاسخ‌های التهابی را در ایمنی ذاتی راه‌اندازی کرده و موجب جلب بیش‌تر بیگانه‌خوارها به جایگاه‌های عفونت و کشتن مستقیم میکروب‌ها می‌شوند. مولکول‌های محلول اجرایی گاهی شاخه سرمی (هومورال) ایمنی ذاتی نیز نامیده می‌شوند (مانند شاخه سرمی ایمنی تطبیقی ایجا شده با آنتی‌بادی‌ها) اجزای اصلی بخش خونی سیستم ایمنی ذاتی شامل آنتی‌بادیهای طبیعی، سیستم کمپلمان، کالکتین‌ها، پنتراکسین‌ها و فیکولین‌ها می‌شوند. در ادامه به بحث در مورد ویژگی‌های اصلی و کارکرد این اجزا پرداخته می‌شود.

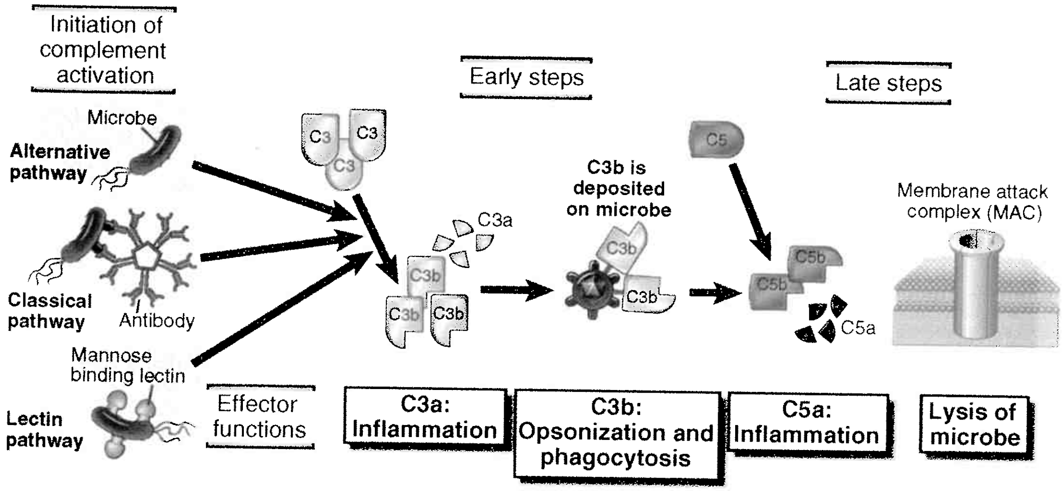
سیستم کمپلمان[3]

سیستم کمپلمان از چندین پروتئین پلاسمایی تشکیل شده است که در مجموع در اپسونیزه کردن میکروب‌ها، افزایش فراخوانی بیگانه‌خوارها به محل عفونت وکشتن مستقیم میکروب‌ها نقش دارند (شکل ۱۰-۴). فعال‌شدن کمپلمان به‌صورت آبشار پروتئینی تخریب‌کننده می‌باشد. بدین‌صورت که هر پیش‌آنزیم غیرفعال (زایموژن) تغییر یافته و به آنزیم فعال پروتئازی تبدیل می‌شود که با برش پروتئین بعدی کمپلمان، منجر به فعال‌شدن فعالیت آنزیمی آن می‌شود. این فرآورده‌ها، مسئول اعمال اجرایی سیستم کمپلمان می‌باشند. از دیگر آبشار پروتئینی تخریب‌کننده می‌توان به مسیرهای انعقادی خون و سیستم کینین ـ کالیکرئین که در تنظیم نفوذپذیری رگ‌ها نقش دارند، اشاره کرد.

نخستین مرحله فعال‌شده سیستم کمپلمان از طریق شناسایی مولکول‌های سطوح میکروبی (و نه سلول میزبان) صورت می‌گیرد. این اعمال از سه طریق صورت

---

1. Vasoactive amines
2. Opsonin
3. Complement system

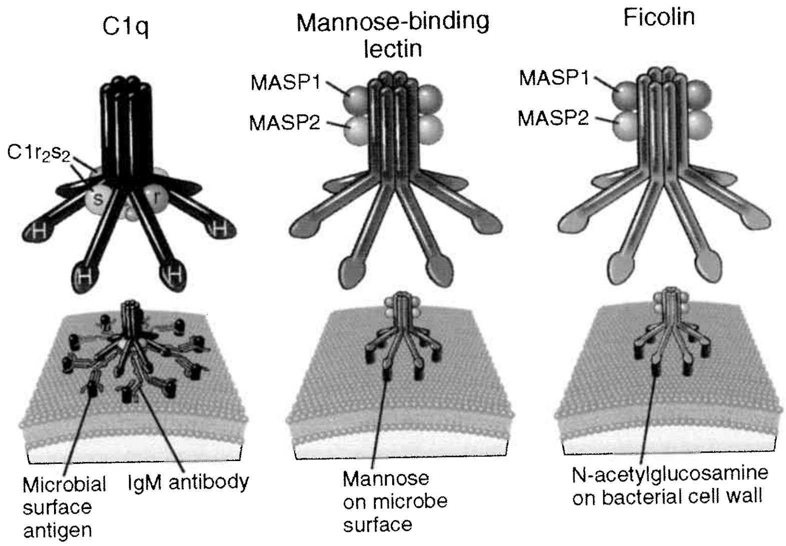


شکل ۱۰-۴. فعال‌شدن مسیرهای سیستم کمپلمان. سیستم کمپلمان از سه طریق فعال می‌شود که همگی در مراحل اولیه به تولید C3b منجر می‌گردد. C3b مراحل بعدی و نهایی فعال‌سازی کمپلمان را آغاز می‌کند که عبارتند از حداکثر تولید پپتیدهای محرک التهاب (C5a) و پلیمریزه کردن C9 که این امر منجر به شکل‌گیری مجموعه حمله به غشا شده که در غشای پلاسمایی حفراتی را ایجاد می‌کند. کارکردهای اصلی پروتئین‌های مهم تولیدشده در مراحل مختلف در شکل نشان داده است. در فصل ۱۳ به جزئیات بیش‌تری در مورد فعال‌شدن کارکردها و تنظیم سیستم کمپلمان می‌پردازیم.

می‌گیرد که به مسیرهای فعال‌سازی کمپلمان مشهورند.

- مسیر کلاسیک[1]، نخستین مسیری بود که شناسایی شد (علت نامگذاری آن نیز همین است)، از پروتئین پلاسمایی C1q برای شناسایی آنتی‌بادی‌های متصل به سطوح میکروبی و یا دیگر سطوح استفاده می‌کند (شکل ۱۱-۴). با اتصال C1q به بخش Fc آنتی‌بادی‌ها، دو سرین پروتئاز همراه C1q به نام‌های C1r و C1s فعال‌شده و آبشار آنزیمی پروتئین‌های بعدی مسیر را آغاز می‌کنند. مسیر کلاسیک یکی از فرآیندهای اصلی بازوی هومورال پاسخ‌های ایمنی تطبیقی است (بازگشت به فصل ۱۳). پروتئین‌های محلول سیستم ایمنی ذاتی مانند پنتراکسین‌ها نیز به c1q متصل و مسیر کلاسیک را آغاز می‌کنند.
- مسیر آلترناتیو[2] با وجود این‌که زودتر در موجوات پدید آمده است ولی پس از مسیر کلاسیک کشف شده است. این مسیر با تصال پروتئین C3 به ساختار میکروبی مانند LPS آغاز می‌شود. C3 در مقادیر کم در فاز محلول نیز به‌صورت خودبه‌خودی فعال‌شده و به سطوح سلولی متصل می‌شود ولی در ادامه با مولکول‌های تنظیمی در سطح سلول‌های پستانداران مهار می‌شود. از آن‌جا که میکروب‌ها فاقد پروتئین‌های تنظیمی می‌باشند، فعال‌شدن خودبه‌خودی C3 منجر به فعال‌شدن مسیر در سطوح میکروب می‌شود. بنابراین این مسیر براساس وجود یا فقدان پروتئین‌های تنظیمی، قادر به تشخیص سلول‌های خودی طبیعی از میکروب‌های بیگانه است.
- مسیر لکتین[3] با پروتئینی پلاسمایی به نام لکتین متصل‌شونده به مانوز[4] (MBL) آغاز می‌شود. این لکتین همانند گیرنده مانوز غشای بیگانه‌خوارها به واحدهای مانوز در گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای میکروبی متصل می‌شود (بازگشت به شکل ۱۱-۴).

1. Classical pahway
2. Alternative pathway
3. Lectin pathway
4. Mannose-binding lectin



شکل ۱۱-۴. لکتین اتصالی به مانوز و فیکولین. همه این سه پروتئین پنتامری شبیه به هم با اتصال به لیگاند خود در سطح سلول قادر به آغاز فعال‌سازی کمپلمان می‌باشند. سرهای کروی شبه لکتینی نوع C در انتهای ساقه‌های شبه کلاژن در مولکول‌های C1qو لکتین متصل به مانوز به ترتیب به نواحی Fc مولکول IgM و قند مانوز سطح میکروب‌ها متصل می‌شوند. سرهای کروی شبه فیبرینوژن روی فیکولین به N - استیل گلوکز آمین سطح میکروب‌ها متصل می‌شوند. اتصال این سه پروتئین به لیگاندهای خود موجب تغییر شکل در این مولکول‌ها و فعال‌شدن سرین پروتئازی Clr و Cls متصل به C1q یا MASPI و MASP2 متصل به لکتین اتصالی به مانوز و فیکولین می‌شود.

مولکول‌های MBL عضو خانواده کالکتین‌ها بوده که ساختاری شش زنجیره‌ای (هگزامر) شبیه C1q دارد. پس از اتصال MBL به میکروب، دو پیش آنزیم (زایموژن) همراه آن به نام‌های MASP1 (سرین پروتئازهای همراه لکتین اتصالی به مانوز[1]) و MASP2 با کارکردی مشابه Clr و Cls سبب آغاز مسیر تخریبی شبه مسیر نوع کلاسیک می‌شوند.

با شناسایی میکروب با هر یک از سه مسیر کمپلمان، به‌کارگیری و فراهم‌آوری دیگر پروتئین‌های کمپلمان و تشکیل مجموعه‌های پروتئازی آغاز می‌شود (بازگشت به شکل ۱۰-۴). یکی از این مجموعه‌ها، مبدل C3[2] (C3 کانورتاز) نامیده می‌شود که با برش پروتئین مرکزی سیستم کمپلمان به نام C3 آن را به دو بخش C3a و C3b تبدیل می‌کند. C3b که قسمت بزرگ‌تر است با پیوند محکم به سطوح میکروبی متصل و مسیر را فعال می‌کند. C3b به‌عنوان اپسونین در افزایش بیگانه‌خواری میکروب‌ها نیز نقش‌دارد. C3a (بخش کوچک‌تر) محلول با جذب شیمیایی نوتروفیل‌ها موجب تحریک التهاب می‌شود. C3b به دیگر پروتئین‌های کمپلمان متصل و تشکیل پروتئازی به نام مبدل C5[3] (C5 کانورتاز) را می‌دهد که C5 را به دو بخش کوچک و محلول (C5a) و بزرگ و متصل به غشای میکروب (C5b) تبدیل می‌کند. C5a نیز جاذب شیمیایی بوده و هم‌چنین با ایجاد تغییرات در رگ‌های موجب نشت پروتئین‌ها و مایع پلاسمایی به جایگاه‌های عفونت می‌شود. C3b با تشکیل مجموعه‌ای از پروتئین‌های C6، C7، C8 و C9، مجموعه حمله به غشا[4] (MAC) را ایجاد کرده و با

1. Mannose-binding lectin-associated serine prorease
2. C3 convertase
3. C5 convertase
4. Membrane attack complex

ایجاد حفره موجب تخریب سلولی می‌شود که کمپلمان روی آن فعال‌شده است.

سیستم کمپلمان از اجزای ضروری سیستم ایمنی ذاتی می‌باشد. بیمارانی که در C3 نقص دارند به عفونت‌های مکرر باکتریایی و اغلب کشنده، بسیار حساس می‌شوند. اما نقص‌های ژنتیکی در مجموعه MHC (محصول نهایی مسیر کلاسیک) فقط موجب استعداد ابتلا به دسته محدودی از میکروب‌ها (به‌طور عمده نایسریاها) می‌شود که به‌دلیل داشتن دیواره سلولی نازک به لیز با کمپلمان حساس می‌باشند. جزئیات بیش‌تر سیستم کمپلمان در فصل سیزدهم مورد بررسی قرار می‌گیرد.

پنتراکسین‌ها[1]

از پروتئین‌های پلاسمایی شناسایی‌کننده ساختارهای میکروبی و شرکت‌کننده در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، چندین عضو مربوط به خانواده پنتراکسین‌ها می‌باشند. این خانواده که به لحاظ تکاملی قدمت زیادی دارد مجموعه‌ای از پروتئین‌های پنج‌تایی (پنتامری) با ساختاری مشابه است. اعضای این خانواده، پنتراکسین‌های کوتاه شامل پروتئین واکنشی با C[2] (CRP) و آمیلوئید P سرمی[3] (SAP) و پنتراکسین بلند به نام PTX3 می‌باشند. مولکول‌های CRP و SAP هر دو به گونه‌های مختلف باکتری و قارچ متصل می‌شوند. CRP به لیگاند فسفوریل کولین و SAP به لیگاند فسفاتیدیل اتانول آمین در سطح غشاهای میکروبی و سلولهای در حال مرگ متصل می‌شوند. PTX3 به انواع لیگاند مولکولی در قارچ‌ها، ویروس‌ها و برخی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی متصل می‌شود. هر سه پنتراکسین فوق با اتصال به C1q موجب آغاز فعال‌شدن مسیرنوع یک کلاسیک کمپلمان می‌شوند.

غلظت پلاسمایی CRP در افراد سالم بسیار کم است ولی پس از عفونت و التهاب تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. به‌دنبال پاسخ ایمنی ذاتی، بیگانه‌خوارها سایتوکاین‌های IL-1 و IL-6 را تولید می‌کنند که با اثر بر سلول‌های کبدی موجب ساخته‌شدن CRP می‌شوند. IL-1 و IL-6 با اثر بر سلول‌های کبدی موجب ساخت و افزایش غلظت پلاسمایی مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به نام واکنش‌گرهای مرحله حاد[4] شده که شامل CRP، SAP و پروتئین‌های خارج از خانواده پنتراکسین‌ها می‌باشند.

رده‌های سلولی متعددی از جمله سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال در پاسخ به لیگاندهای TLR و سایتوکاین‌های التهابی (مانند TNF)، PTX3 را می‌سازند. این پروتئین عضو گروه واکنش‌گرهای مرحله حاد نیست. PTX3 در گرانول‌های نوتروفیل‌ها نیز ذخیره و پس از مرگ آن‌ها آزاد می‌شود. این پروتئین، سلول‌های در حال مرگ و دسته‌ای از میکروب‌ها را شناسایی می‌کند. پژوهش در موش‌های تخریب ژن شده برای این پروتئین مشخص نمود که PTX3 در دفاع بر ضد برخی از میکروب‌ها از جمله قارچ آسپرژیلوس فومیگاتوس نقش دارد. PTX3 در محافظت بر ضد ویروس آنفلوانزا نیز نقش دارد.

کالکتین‌ها[5] و فیکولین‌ها[6]

کالکتین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های سه زنجیره‌ای (ترایمر) یا شش زنجیره‌ای (هگزامر) می‌باشند. ساختمان هر زیرواحد شامل دنباله شبه کلاژن است که به کمک ناحیه گردن به سر لکتینی (نوع C) وابسته به کلسیم متصل شده است. سه عضو این خانواده از مولکول‌های اجرایی محلو بوده که در ایمنی ذاتی نقش دارند و شامل لکتین اتصالی بهمانوز (MBL) و پروتئین‌های سورفکتانت ریوی SP-A و SP-D می‌باشند.

MBL، گیرنده محلول شناسایی‌کننده الگو می‌باشد که به کربوهیدارت‌های با انتهای مانوز و فوکوز متصل می‌شود (بازگشت به شکل ۱۱-۴). MBL از طریق اتصال به میکروب‌ها و افزایش بیگانه‌خواری آن‌ها در نقش اپسونین نیز عمل می‌کند. یادآوری می‌گردد که اپسونین‌ها از یک طرف به میکروب‌ها و از طرف دیگر به گیرنده سطحی بیگانه‌خوارها متصل می‌شوند. برای نمونه، MBL از یک طرف به میکروب و از طرف دیگر به گیرنده C1q متصل می‌شود. این گیرنده موجب به درون کشیده‌شدن میکروب‌های اپسونیزه شده با MBL می‌شود. ژن مربوط به MBL پلی‌مورف می‌باشد و آلل‌های معین موجب نقص در

1. Pentraxins
2. C-reactive protein
3. Serum amyloid P
4. Acute phase protein
5. Collectins
6. Ficolins

شکل‌گیری هگزامر و کاهش مقدار آن در خون می‌شود. کاهش میزان MBL به‌خصوص اگر با دیگر نقص‌های ایمنی همراه باشد، موجب افزایش استعداد ابتلا به انواع عفونت‌ها می‌شود.

پروتئین‌های **سورفکتانت A** (SP-A) و (SP-D) مانند دیگر سورفکتانت‌ها خواص چربی‌دوست (لیپوفیل) دارند. این پروتئین‌ها در حبابچه‌های ریوی هستند و به پاسخ های ایمنی ذاتی ریه‌ها کمک می‌کنند. این ترکیبات به انواع میکروارگانیسم‌ها متصل و در نقش اپسونین موجب تسهیل جذب میکروب‌ها با کمک ماکروفاژهای حبابچه‌ای می‌شود. SP-A و SP-D موجب مهار رشد باکتری‌ها و فعال کردن ماکروفاژها می‌شوند. در موش‌های حامل نقص در SP-A و SP-D، مقاومت به انواع عفونت‌های ریوی نیز به‌طور ناقص صورت می‌گیرد.

فیکولین‌ها پروتئین‌های پلاسمایی با ساختاری مشابه کالکتین‌ها می‌باشند. یعنی مشابه آن‌ها دمین شبه کلاژنی دارند ولی به‌جای دمین لکتینی نوع C، دمین شناسایی‌کننده کربوهیدرات نوع فیبرینوژنی می‌باشند (بازگشت به شکل ۱۱-۴). فیکولین‌ها همانند MBL قادر به اتصال به انواعی از میکروب‌ها، اپسونیزه کردن آن‌ها و فعال کردن سیستم کمپلمان می‌باشند. لیگاندهای فیکولین، N- استیل گلوکز آمین و اسید لیپوتایکوئیک (بخشی از دیواره باکتری‌های گرم مثبت) می‌باشند.

اکنون که در مورد ویژگی‌های عمومی و اجزای سیستم ایمنی ذاتی (سلول‌ها، گیرنده‌های شناساگر میکروب‌های بیماری‌زا و مولکول‌های اجرایی و شناساگر محلول) مطالبی گفته شد، در مورد کارکردهای دفاعی این اجزا در مقابل میکروب‌ها بحث می‌شود. سه روش اصلی سیستم ایمنی ذاتی در مقابله با میکروب‌ها عبارتند از القای التهاب، القای پاسخ‌های ضدویروسی و تحریک ایمنی تطبیقی.

پاسخ التهابی

راه اصلی مقابله، سیستم ایمنی ذاتی با عفونت‌ها و آسیب بافتی، تحریک التهاب حاد است که عبارت است از تجمع لکوسیت‌ها، پروتئین‌ها و مایع پلاسمایی که در محل عفونت با آسیب بافتی از رگ‌های خونی خارج شده‌اند. لکوسیت‌ها، و پروتئین‌های پلاسمایی در حالت طبیعی در خون گردش می‌کنند و با ایجاد عفونت یا آسیب بافتی به محل مورد نظر فراخوانده شده و با اجرای کارکردهای متعدد در نهایت سبب کشته‌شدن میکروب‌ها و ترمیم آسیب بافتی می‌شوند. نوتروفیل‌ها، بیش‌ترین لکوسیت‌های خارج‌شده از خون به جایگاه‌های التهاب حاد می‌باشند. تعداد مونوسیت‌ها که با خروج از خون به ماکروفاژهای بافتی تبدیل می‌شوند. با گذشت زمان افزایش یافته و در برخی از واکنش‌ها، جمعیت غالب را تشکیل می‌دهند. از پروتئین‌های پلاسمایی مهم که از خون خارج می‌شوند باید به پروتئین‌های کمپلمان، آنتی‌بادی‌ها و واکنش‌گرهای مرحله حاد اشاره کرد. خروج این ترکیبات از خون به محل التهاب، به تغییرات برگشت‌پذیر در رگ‌های خونی بافت عفونی یا آسیب‌دیده مربوط می‌شود. این تغییرات افزایش جریان خون به بافت ناشی از گشادشدن شریان‌ها، افزایش چسبیدن لکوسیت‌های گردشی به سلول‌های اندوتلیال رگ و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها و رگ‌ها به پروتئین‌ها و مایع پلاسمایی می‌باشد. همه این تغییرات با سایتوکاین‌ها و میانجی‌های کوچک تولیدشده از سلول‌های ساکن بافتی (ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال) در پاسخ به الگوهای مولکولی PAMP یا DAMP القا می‌شوند. با پیشرفت التهاب، لکوسیت‌ها و پروتئین‌های کمپلمان وارد عمل شده و میانجی‌های فعال را آزاد می‌کنند.

التهاب حاد در عرض چند دقیقه تا چند ساعت گسترش یافته و روزها به طول می‌انجامد. اگر عفونت حذف نشود یا آسیب بافتی به طول بیانجامد التهاب حاد به التهاب مزمن تبدیل می‌شود. در التهاب مزمن به‌طور معمول مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها فراخوانده شده و فعال می‌شوند. جایگاه‌های التهاب مزمن اغلب با رگ‌زایی (آنژیونز) و فیبرز، بازسازی می‌شوند. با وجود این‌که محرک‌های ایمنی ذاتی موجب التهاب مزمن می‌شوند ولی سایتوکاین‌های تولید شده از لنفوسیت‌های T نیز محرک‌های قوی این نوع التهاب می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۰). در کتاب‌های آسیب‌شناسی می‌توانید با جزئیات با ویژگی‌ها و کارکردهای آسیب‌شناختی میانجی‌های التهاب حاد و مزمن بیش‌تر آشنا شوید. در این قسمت به جنبه‌های خاصی از فرآیند التهابی حاد که در ایمنی ذاتی و تطبیقی معمول است و

بیماری‌های التهاب به واسطه سیستم ایمنی پرداخته می‌شود.

سایتوکاین‌های اصلی پیش‌التهابی: TNF، IL-1 و IL-6

تولید سایتوکاین‌های مولد التهاب حاد از سلول‌های بافتی، از نخستین پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مواجهه با عفونت و آسیب بافتی است. سه سایتوکاین مهم پیش‌التهابی در سیستم ایمنی ذاتی عبارتند از TNF، IL-1 و IL-6 (بازگشت به جدول ۴-۴).

عامل نکروزدهندهٔ تومور

عامل نکروزدهنده تومور (TNF) از میانجی‌های پاسخ‌های التهابی حاد در مقابله با باکتری‌ها و دیگر عفونت‌های میکروبی است. علت نام‌گذاری این سایتوکاین به خاطر نخستین نقش شناسایی شده آن به‌عنوان عامل سرمی نکروزدهنده تومور است امروزه می‌دانیم که این امر در نتیجه التهاب موضعی و تشکیل لخته در رگ‌های خونی تومورها رخ می‌دهد. TNF نام TNF-α نیز می‌دهند تا از شکل نزدیک به آن (TNF-β و یا لنفوتوکسین) افتراق داده شود. ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و دیگر انواع سلولی از تولیدکنندگان TNF می‌باشند. TNF تولیدشده از ماکروفاژها به‌صورت هومرترایمر غیرگلیکوزیله و به شکل پروتئین غشایی نوع II است که به یکی از اشکال گیرنده TNF متصل می‌شود. شکل غشایی TNF با آنزیم متالوپروتئیناز همراه غشا برش خورده و به‌صورت محلول در می‌آید. سپس سه عدد از این پلی‌پپتیدها تشکیل پلیمری هرمی شکل مثلثی را می‌دهند و به همین صورت در درون خون حرکت می‌کنند (شکل ۴-۱۲). این هرم از سمت قاعده خود به گیرنده متصل شد و موجب اتصال همزمان سایتوکاین به سه مولکول گیرنده می‌شود.

دو نوع گیرنده TNF به نام‌های نوع I (TNF-RI) و نوع II (TNF-RII) وجود دارد. میل پیوندی (افینیتی) TNF در نقش سایتوکاین نسبت به گیرنده‌هایش کم است (K_2 به‌طور تقریبی، 1×10^{-9} M برای TNF-RI و 5×10^{-8} M برای TNF-RII). این دو گیرنده در اکثر سلول‌ها وجود دارند. گیرنده‌های TNF عضو ابرخانواده گیرنده TNF بوده و این خانواده به‌طور عمده در پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارد. این گیرنده‌ها به‌صورت سه‌تایی (ترایمر) در غشای پلاسمایی دیده می‌شوند. اتصال سایتوکاین‌ها به تعدادی از اعضای این خانواده (مانند TNF-RI و II و CD40) و منجر به فراخوانی پروتئین‌های متصل به دمین سیتوپلاسمی این گیرنده‌ها به نام عوامل همراه گیرنده TNF (TRAF) می‌شود. این TRAFها و AP-1 می‌شوند. اتصال سایتوکاین به دیگر اعضای این خانواده از جمله TNF-RI موجب فراخوانی پروتئین سازواگر می‌شود که با فعال کردن کاسپازها، آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده را القا می‌کند. بنابراین اعضای مختلف خانواده گیرنده TNF قادر به القای بروز ژن و یا مرگ سلولی و یا هر دو می‌شوند.

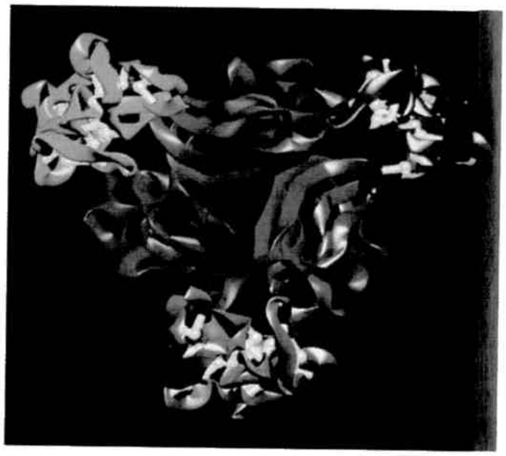
الگوهای مولکولی PAMP و DAMP سبب تولید TNF از ماکروفاژها می‌شوند. گیرنده‌های TLR، NLR و RLR با فعال‌کردن عامل رونویسی NF-κB موجب القای بروز ژن TNF می‌شوند. بنابراین فرآورده‌های میکروبی متعددی قادر به القای تولید TNF می‌باشند. مقادیر زیادی از این سایتوکاین در طی عفونت با باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت (دارای LPS و اسید لیپوتایکوئیک در دیواره سلولی به‌عنوان لیگاندهای TLR) تولید می‌شود. شوک عفونی، حالتی مخاطره‌آمیز برای حیات است که به‌علت ورود باکتری به خون ایجاد می‌شود. علت اصلی این شوک تولید بیش از حد TNF است. به‌زودی در مورد شوک سپتیک در این فصل بحث می‌کنیم.

اینترلوکین -۱

اینترلوکین -۱ (IL-1) نیز از میانجی‌های پاسخ‌های التهابی حاد با کارکردهای مشابه TNF است. مانند TNF منبع اصلی تولیدکننده IL-1، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای فعال شده می‌باشند. ولی IL-1 برخلاف TNF از بسیاری از سلول‌های دیگر، مانند نوتروفیل‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال (از قبیل کراتینوسیت‌ها)، نیز تولید می‌شود. دو شکل از IL-1α به نام‌های IL-1α و IL-1β وجود دارد که با وجود این‌که کم‌تر از سی درصد با هم تشابه ساختمانی دارند ولی به گیرنده‌های یکسانی متصل شده و نیز کارکردهای زیست‌شناختی مشابهی دارند. IL-1β

جدول ۴-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی

نام سایتوکاین	اندازه (وزن مولکولی)	منبع عمده سلولی	هدف‌های اصلی سلول و آثار زیست‌شناختی
عامل نکروزدهنده تومور (TNF)	۱۷kD؛ ۵۱kD به‌صورت سه زنجیره همسان	ماکروفاژها و سلول‌های T	سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد) نوتروفیل‌ها: فعال‌سازی هیپوتالاموس: ایجاد تب عضله و چربی: کاتابولیسم (کاشکسی) دیگر انواع سلولی: آپوپتوز
اینترلوکین -۱ (IL-1)	شکل بالغ ۱۷kD و پیش‌سازها ۳۳kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، تعدادی از سلول‌های اپی‌تلیال	سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد) هیپوتالاموس: ایجاد تب کبد: ساخت پروتئین‌های مرحله حاد سلول‌های T: تمایز سلول‌های T_H17
کموکاین‌ها (بازگشت به جدول ۲-۳)	۸-۱۲kD	ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T، فیبروبلاست‌ها، پلاکت‌ها	لنفوسیت‌ها: جذب (کموتاکسی) و فعال‌سازی و مهاجرت به بافت‌ها
اینترلوکین -۱۲ (IL-12)	دو زنجیره ناهمسان از ۳۵kD و ۴۰kD	ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک	سلول‌های T: تمایز به T_H1 سلول‌های NK و T: ساخت IFN-γ افزایش فعالیت سلول‌کشی
اینترفرون‌های نوع I (INF-α و INF-β)	INF-α: ۱۵-۲۱kD INF-β: ۲۰-۲۵kD	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید: INF-α فیبروبلاست‌ها: INF-β	همه سلول‌ها: حالت ضدویروسی افزایش بیان MHC-1 سلول‌های NK: فعال‌سازی
اینترلوکین -۱۰ (IL-10)	دو زنجیره ناهمسان از زیرواحدهای ۱۸kD و در مجموع ۳۴-۴۰kD	ماکروفاژها و سلول‌های T (به‌طور عمده سلول‌های T تنظیمی)	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک مهار تولید IL-12 و مهار بیان مولکول‌های کمک محرک و MHC-II
اینترلوکین -۶ (IL-6)	۱۹-۲۶kD	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T	کبد: تولید پروتئین‌های مرحله حاد سلول‌های T: تمایز سلول‌های T_H17 سلول‌های B: تکثیر سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی
اینترلوکین -۱۵ (IL-15)	۱۳kD	ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها	سلول‌های NK: تکثیر سلول‌های T: تکثیر (سلول‌های CD_8^+ خاطره)
اینترلوکین -۱۸ (IL-18)	۱۷kD	ماکروفاژها	سلول‌های NK و T: تولید INF-γ
اینترلوکین -۲۳ (IL-23)	دو زنجیره ناهمسان از زیرواحد ۱۹kD و زیرواحد IL-12 kD ۴۰	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلول‌های T: حفظ سلول‌های T تولیدکننده IL-17
اینترلوکین -۲۷ (IL-27)	دو زنجیره ناهمسان از زیرواحدهای ۲۸kD و ۱۳kD	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلول‌های T: تمایز T_H1: مهار سلول‌های T_H1 سلول‌های NK تولید IFNγ



شکل ۱۲-۴. ساختار گیرنده TNF متصل به لنفوتوکسین. این شکل نمای بالای مجموعه‌ای متشکل از سه گیرنده TNF (TNF-RI) و یک مولکول سایتوکاین متصل به آن‌ها را نشان می‌دهد که با کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است. لنفوتوکسین مولکولی هوموترایمر است و سه زیرواحد آن به‌صورت آبی تیره رنگ‌آمیزی شده‌اند. این لنفوتوکسین سه زیرواحدی، تشکیل هرم سه ضلعی معکوسی را می‌دهد که قاعده آن به سمت بالا و رأس آن به سمت پایین است. سه مولکول TNF-RI که ارغوانی تیره فیروزه‌ای و قرمز رنگ هستند، درمجموع به یک هوموترایمر لنفوتوکسین متصل می‌شوند. به این ترتیب که هر مولکول TNF-RI به دو مونومر از لنفوتوکسین متصل می‌شود. پیوندهای دی‌سولفید با رنگ زرد مشخص شده‌اند. TNF از نظر ساختمانی شبیه لنفوتوکسین بوده و به طریق مشابه به گیرنده‌های آن متصل می‌شود.

اصلی‌ترین شکل ترشحی و فعال این سایتوکاین است.

تولید IL-1 به‌طور معمول به کمک دو پیام جداگانه صورت می‌گیرد. پیام اول منجر به تحریک رونویسی از ژن و تولید پلی‌پپتید پیش‌سازی به نام Pro-IL-1β به وزن ۳۳kD می‌شود. پیام دوم جسم التهابی را فعال می‌کند تا پیش‌ساز را برش داده و فرم بالغ IL-1β به وزن ۱۷kD ایجاد شود (بازگشت به شکل ۴-۴). همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، رونویسی از ژن IL-1β با مسیرهای انتقال پیام TLR و NLR و فعال شدن NF-κB صورت می‌گیرد. درحالی‌که برش Pro-IL-1β به‌واسطه جسم التهابی NLRP3 صورت می‌گیرد. IL-1α و IL-1β در مسیری غیرمعمول ترشح می‌شوند، چرا که برخلاف دیگر پروتئین‌های ترشحی، فاقد توالی‌های آب‌گریز پیام (که پلی‌پپتیدها را به غشای شبکه اندوپلاسمی هدایت می‌کند) می‌باشند. یکی از علت‌های احتمالی آن است که IL-1 وقتی آزاد می‌شود که سلول‌های آلوده عفونی و یا ماکروفاژهای فعال بمیرند. هم‌چنین برخی از باکتری‌های بیماری‌زا پردازش IL-1β و IL-18 در ماکروفاژها با جسم التهابی را القا می‌کند و هم موجب مرگ سلول وابسته به کاسپاز -۱ یا وابسته به کاسپاز -۱۱ می‌شوند (که پیش‌تر توضیح داده شد). TNF نیز قادر به تحریک بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها به تولید IL-1 است. این امر مثالی از سایتوکاین‌های با کارکرد زیستی مشابه است.

IL-1 آثار زیستی خود را از طریق اتصال به گیرنده غشایی خود به نام گیرنده IL-1 نوع I اعمال می‌کند. این گیرنده در سطح بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و لکوسیت‌ها دیده می‌شود. این گیرنده درون غشایی دارای یک دمین ایمونوگلوبولینی متصل‌شونده به لیگاند در خارج از سلول و یک دمین انتقال پیام به دمین گیرنده Toll/(TIR) IL-1 در ناحیه سیتوپلاسمی است. وقایع انتقال پیام ناشی از اتصال IL-1 به گیرنده‌های خود مشابه وقایع ناشی از TLR، یعنی فعال‌شدن عوامل رونویسی NF-κB و AP-1، است (بازگشت به فصل ۷)، گیرنده IL-1 نوع II در فعال ژکردن مسیرهای انتقال پیام پایین‌دست نقشی ندارد.

اینترلوکین -۶

IL-6 از دیگر سایتوکاین‌های مهم ایجادکننده آثار موضعی و سیستمیک التهاب حاد است. از این آثار می‌توان به القای تولید میانجی‌های التهابی از کبد، تحریک تولید نوتروفیل در مغز استخوان و تمایز سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-17 اشاره کرد. IL-6 از بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، سلول‌های اندوتلیال رگی، فیبروبلاست‌ها و دیگر سلول‌ها در پاسخ به الگوهای مولکولی (PAMPs)، IL-1 و TNF تولید می‌شود. IL-6 هومودایمری از پلی‌پپتیدهای خانواده سایتوکاین نوع I است (بازگشت به فصل ۷). گیرنده این

سایتوکاین دارای دو زنجیره یکی برای اتصال به سایتوکاین و دیگری برای انتقال پیام است. زنجیره انتقال پیامی این گیرنده (به نام gp130) در گیرنده تعداد دیگری از سایتوکاین‌ها نیز وجود دارد. اتصال IL-6 به گیرنده خود منجر به فعال‌شدن عامل رونویسی STAT3 می‌شود (بازگشت به فصل ۷).

دیگر سایتوکاین‌های تولیدشده طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی

سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال‌شده با الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs) افزون بر TNF، IL-1 و IL-6، دیگر سایتوکاین‌های مهم در پاسخ‌های ایمنی ذاتی را نیز تولید می‌کنند (بازگشت به جدول ۴-۴). در این بخش به قسمتی از ویژگی‌ها و نقش این سایتوکاین‌ها در ایمنی ذاتی پرداخته می‌شود. اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های التهابی به‌زودی در این فصل به بحث گذارده می‌شوند.

IL-12 که از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ ترشح می‌شود موجب تحریک سلول‌های NK و T به تولید IFN-γ می‌شود. این سایتوکاین در افزایش فعالیت کشندگی سلولهای NK و CTL و تمایز T_H1ها نیز نقش دارد. IL-12 هترودایمری از زیرواحدهای ۳۵kD (p35) و ۴۰kD (p40) بوده که با پیوندهای دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند. زیرواحد p35 عضو خانواده سایتوکاینی نوع I است و زیرگروه p40 نیز یک جز از سایتوکاین IL-23 است که در تمایز سلول‌های T_H17 نقش دارد. بنابراین آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مهار p40 هر دو سایتوکاین IL-12 و IL-23 را مهار می‌کند و در نتیجه ایجاد سلول‌های T_H7 که به IL-12 وابسته است و نیز ایجاد سلول‌های T_H17 که به IL-23 وابسته است، مهار می‌گردند. این آنتی‌بادی‌ها برای درمان بیماری‌های التهابی مانند بیماری التهابی روده و پسوریازیس که به‌علت سایتوکاین‌های T_H7 و/یا T_H17 به‌وجود می‌آیند، مورد تأیید قرار گرفته‌اند. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال‌شده از منابع عمده تولید IL-12 می‌باشند. بسیاری از سلول‌ها زیرواحد p35 را می‌سازند. ولی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک اصلی‌ترین سلول‌های تولیدکننده قطعه p40 و در نتیجه عمده‌ترین تولیدکننده سایتوکاین دارای کارکرد زیستی و فعال می‌باشند. در طول واکنش‌های ایمنی ذاتی، IL-12 در پاسخ TLR و دیگر گیرنده‌های شناساگر الگو به محرک‌های میکروبی (LPS باکتریایی، اسید لیپوتایکوئیک باکتری و عفونت‌های ویروسی) تولید می‌شود. هم‌چنین IFN-γ تولیدشده توسط سلول‌های NK یا سلول‌های T، ساخت IL-12 را با یک حلقه بازخورد مثبت تحریک می‌کند.

گیرنده IL-12 (IL-12R) هترودایمری از زیرواحدهای $\beta1$ و $\beta2$ است. این زیرواحدها عضو خانواده گیرنده سایتوکاینی نوع I می‌باشند. هر دو زیرواحد برای تشکیل گیرنده با میل پیوندی زیاد و انتقال پیام ضروری بوده و موجب فعال‌شدن عامل رونویسی STAT4 می‌شوند. IL-12 موجب تحریک تولید IFN-γ می‌شود که این سایتوکاین نیز سبب بروز زنجیره $\beta2$گیرنده IL-12 می‌شود که مثالی دیگر از حلقه تولید مثبت در پاسخ‌های ایمنی است. با مطالعه در حیوانات حذف ژن شده و یا بیماران دارای جهش در گیرنده IL-12 مشاهده کردند که وجود IL-12 برای تولید IFN-γ از NK و سلول‌های T و نیز ایجاد مقاومت میزبان به باکتری‌های درون سلولی و تعدادی از ویروس‌ها ضروری است. برای نمونه، بیمارانی که جهش در زیرواحد $\beta1$گیرنده IL-12 دارند، حساسیت زیادی به عفونت با باکتری‌های درون سلولی از قبیل سالمونلا و مایکوباکتریوم‌های غیرمعمول خواهند داشت. تولید IL-12 از سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ T مبتدی موجب تمایز آن‌ها به زیرگروه T_H1 می‌شود (این زیرگروه در دفاع بر ضد عفونت‌های درون سلولی نقش دارند (بازگشت به فصل ۱۰). این امر یک روش کلیدی است که ایمنی ذاتی با آن ایمنی تطبیقی را شکل می‌دهد.

IL-18 مانند IL-12 موجب افزایش کارکرد سلول‌های NK می‌شود. تولید IL-18 مانند IL-1 تحت تأثیر جسم التهابی صورت می‌گیرد. IL-18 مانند IL-1 با اتصال به گیرنده خود از طریق دمین TIR انتقال پیام را انجام می‌دهد.

IL-15 سایتوکاینی مهم در رشد و بقای کارکردهای سلول‌های NK و T است. این سایتوکاین از نظر ساختاری مشابه عامل رشد سلول‌های T (IL-2) است. در گیرنده هتروترایمری IL-15، دو زیرواحد مشابه با گیرنده IL-2 وجود دارد. ویژگی جالب توجه IL-15 آن است که می‌تواند به زنجیره آلفای گیرنده خود در سطح سلول متصل و به این

شکل به سلول‌های مجاور دارای دو زیرواحد دیگر گیرنده (β و γ) عرضه و موجب تحریک آن‌ها شود. IL-15 با این روش سایتوکاین درگره‌های لنفاوی از سلول‌های دندریتیک به سلول‌های NK عرضه شده و آن‌ها را بـه تـولید IFN-γ تحریک می‌کند. IL-15 عامل بقای سلول NK و $CD8^+$ T خاطره نیز می‌باشد.

فراخوانی لکوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت

در التهاب حاد ناشی از عفونت و آسیب بافتی، تعداد زیادی نوتروفیل و سپس مونوسیت از خون به بافت فراخوانده مـی‌شوند. در جـایگاه‌های عـفونت یـا آسـیب بـافتی سایتوکاین‌های TNF ، IL-1 و IL-6 و کموکاین‌ها تـرشح شده که بـا اثـر بـر انـدوتلیال رگ‌هـا، لکـوسیت‌ها و مـغز استخوان موجب افزایش ورود سلول‌ها به بافت، مقابله بـا عفونت و ترمیم بافت می‌شوند (بازگشت به شکل ۳-۳). فراخوانی لکوسیت در فصل سوم مورد بررسی قرار گرفت و در این قسمت فقط به‌طور مختصر به آن اشاره می‌گردد.

TNF و IL-1 موجب القـای سـلکتین E و افـزایش بـروز ICAM-1 و VCAM-1 (لیگـانـد ایـنتگرین‌های لکوسیتی) در سطح سلول‌های اندوتلیال وریـدچه‌های پس‌مویرگی می‌شوند. TNF و IL-1 با فعال کردن عوامل رونویسی (مانند NF-κB) و در نتیجه رونویسی از ژن‌های خـاص مـوجب تـغییر در بـروز مـولکول‌های چسبان در اندوتلیال‌ها می‌شوند. در جایگاه عفونت و آسیب بـافتی، بـیان سـلکتین ـ P نـیز در سـطح سـلول‌های انـدوتلیال وریدچه‌ها القا مـی‌شود ولی افـزایش مـقدار سـلکتین ـ P بیش‌تر به‌علت حرکت سریع گرانول‌های حاوی این سلکتین از ذخایر درون سلول‌های اندوتلیال به سطح سلول است که با میانجی‌گری هیستامین و ترومبین ایجاد می‌شود.

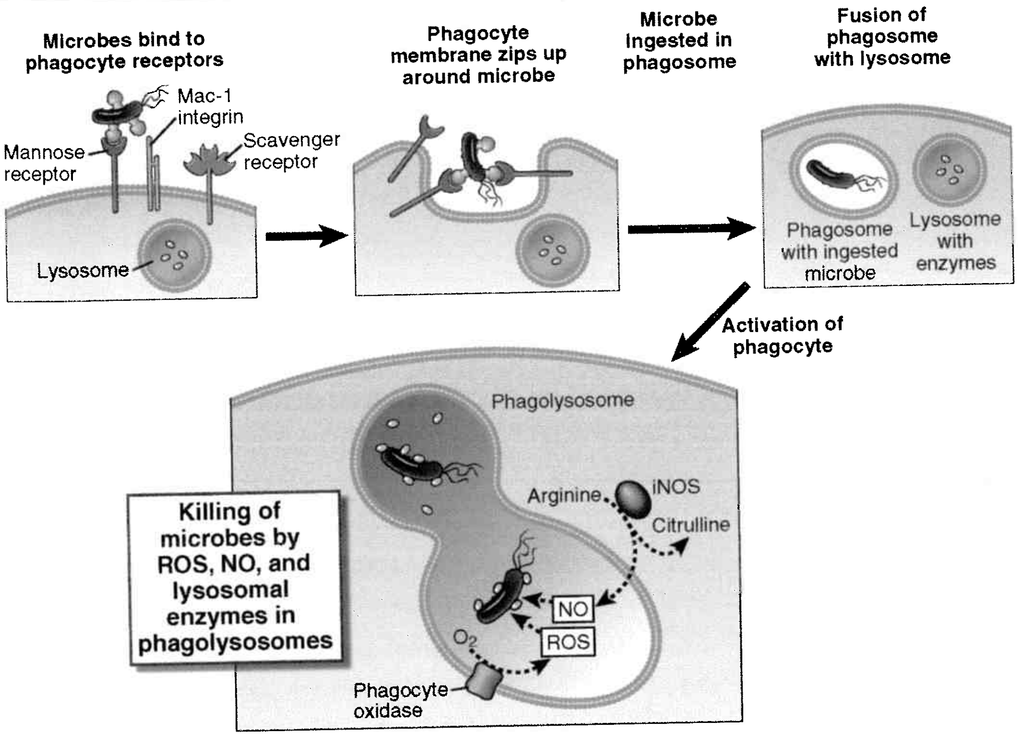
TNF و IL-1 با تحریک انواع سلول‌ها موجب ترشح کموکاین‌های CXCL1 و CCL2 از آن‌ها مـی‌شوند. ایـن کموکاین‌ها با اتصال به گیرنده‌های خود در نوتروفیل‌ها (برای CXCL1) و مـونوسیت‌ها (بـرای CCL2) سـبب افـزایش مـیل پـیوندی ایـنتگرین‌های لکـوسیتی بـه لیگاندشان شده که در نهایت منجر به حـرکت هـدایت شده لکوسیت‌ها (از خون به بـافت) مـی‌شود. افـزایش سـلکتین، ایـنتگرین و کـموکاین در سـطح نـوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها موجب افـزایش اتـصال آن‌هـا بـه سـلول‌های اندوتلیال و در نتیجه عبور آن‌ها از بین دیواره رگ می‌شود. تجمع لکوسیت‌ها در بافت‌ها سبب ایجاد ارتشاح التـهابی می‌شود. اثر TNF بر اندوتلیال‌ها و لکوسیت‌ها برای ایجاد پاسخ‌های التهابی موضعی به میکروب‌ها ضروری است. در صورت وجود مقادیر ناکـافی از TNF ، عـفونت‌ها از بـین نخواهند رفت (حالتی که در بیماران مصرف کننده داروهای ضد TNF و یا موش‌های فاقد ژن TNF دیده می‌شود).

افـزون بـر ایـن TNF ، IL-1 و IL-6 تـولیدشده در جایگاه‌های التهاب به خون رفته و از طـریق آن وارد مـغز استخوان شـده و مـوجب تـحریک تـولید نـوتروفیل‌ها از پیش‌سازهای خود می‌شوند (در همراهی با عوامل مـحرک کلونی). بدین صورت، این سـایتوکاین‌ها مـوجب افـزایش تعداد سلول‌هایی مـی‌شوند کـه بـه جـایگاه‌های التـهاب و عفونت فراخوانده می‌شوند.

بیگانه‌خواری و میکروب‌کشی با ماکروفاژهای فعال‌شده

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهایی که به جایگاه‌های عـفونت فراخوانده می‌شوند، با فرآیند بیگانه‌خواری موجب بلع میکروب‌ها به درون وزیکول‌ها و تخریب آن‌ها می‌شوند (شکل ۱۳-۴). بیگانه‌خواری فرآیندی فـعال و انـرژی‌خواه است کـه سـبب بـلع ذرات بـزرگ (بـا قـطر بـیش از ۰/۵ مـیکرومتر) بـه درون وزیکـول‌ها مـی‌شود. وزیکـول‌های بلعیده شده به لیزوزوم‌ها متصل می‌شوند و ذرات درون آن تخریب می‌شوند، بدون این‌که به خود سـلول بـیگانه‌خوار خطر و آسیبی وارد شود.

اتصال مـیکروب‌ها بـه گـیرنده‌های اختصاصی در سـطح نـوتروفیل‌ها و مـاکـروفاژها سـبب آغـاز بیگانه‌خواری می‌شود. برخی از این گیرنده‌ها، که از دسته گیرنده‌های شناسایی کننده الگو هستند، شامل لکـتین‌های نـوع C و گـیرنده‌های رفتگر مـی‌باشند. ایـن گـیرنده‌ها در شناسایی میکروب‌هایی نقش دارند که الگوهای مولکولی را دارا باشند، برای نمونه مانوز کـه بـه گـیرنده مـانوز مـتصل می‌شود. سلول‌های بیگانه‌خوار برای اپسـونین‌هایی چـون آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های کمپلمان و لکتین‌های پـلاسمایی نیز گیرنده‌هایی با میل پیوندی زیاد دارند. این گیرنده‌ها برای



شکل ۱۳-۴. بیگانه‌خواری و تخریب درون سلولی میکروب‌ها. میکروب‌ها با گیرنده‌های متعدد سطح سلول‌های بیگانه‌خوار شناسایی و به درون بلعیده می‌شوند. تعدادی از این گیرنده‌ها به‌طور مستقیم به میکروب‌ها متصل می‌شوند و تعدادی نیز به میکروب‌های اپسونیزه‌شده اتصال می‌یابند (شایان توجه است که اینگرین Mac-1 به میکروب‌های اپسونیزه‌شده با پروتئین‌های کمپلمان متصل می‌شود که در شکل نیامده است). میکروب‌ها پس از بلع وارد فاگوزوم‌ها شده که با اتصال به لیزوزوم‌ها تشکیل فاگولیزوزوم‌ها را می‌دهند. این مکانی برای کشتن میکروب‌ها با استفاده از ترکیبات فعال نیتروژن و اکسیژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشند. iNOS: آنزیم قابل القای سازنده اکسید نیتریک؛ NO: اکسید نیتریک؛ ROS: گونه‌های واکنشگر اکسیژن.

بیگانه‌خواری میکروب‌های پوشیده شد با اپسونین‌ها ضروری‌اند. یکی از کارآمدترین سیستم‌های اپسونیزه‌کننده میکروب‌ها پوشاندن آن‌ها با آنتی‌بادی‌ها است. بیگانه‌خوارها دارای گیرنده‌ای با میل پیوندی زیاد برای ناحیه Fc آنتی‌بادی‌های IgG (نوعی آنتی‌بادی) می‌باشند. که FcγRI نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۱۳). اگر در پاسخ به عفونتی آنتی‌بادی‌های IgG ساخته شوند. این آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل شده و از طریق Fc خود به FcγRI در سطح بیگانه‌خوارها متصل و موجب بیگانه‌خواری کارآمد میکروب‌ها می‌شوند. بیگانه‌خواری با میانجی‌گری آنتی‌بادی در واقع پلی بین ایمنی ذاتی و تطبیقی است، چرا که آنتی‌بادی‌های محصول سیستم ایمنی تطبیقی (لنفوسیت‌های B) بوده که به سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی (بیگانه‌خوارها) برای انجام کارکردهای حفاظتی متصل می‌شود.

هر بار که یک میکروب یا ذره به گیرنده‌های سطح بیگانه‌خوارها متصل می‌شود، غشا پلاسمایی در آن ناحیه که گیرنده‌ها جای دارند، شروع به توزیع مجدد کرده و یک برآمدگی فنجان مانند را اطرف میکروب، می‌گستراند. وقتی برآمدگی غشایی فنجان‌مانند به اندازه قطر ذره رسید، دو انتهای فنجان به هم نزدیک شده (مانند زیپ بسته می‌شود) و بخش قدامی فنجان باریک‌تر شده تا در نهایت وزیکول

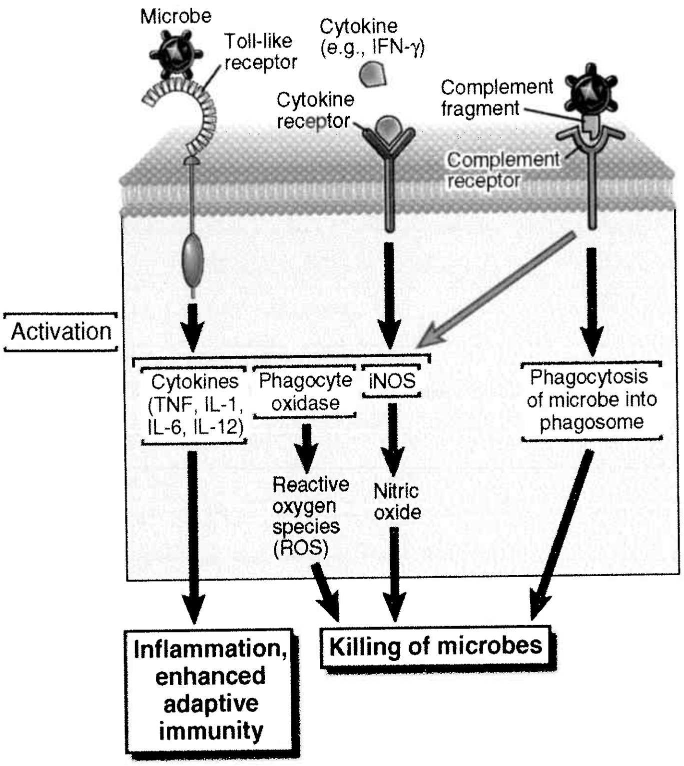
تشکیل و از غشا به درون سلول رها شود (بازگشت به شکل ۱۳-۴). این وزیکول جداشده از غشا که حاوی ذره خارجی بلعیده‌شده است، فاگوزوم[1] نام دارند. گیرنده‌های سطح سلولی نیر با فعال‌کردن پیام‌های سلولی موجب تحریک فعالیت‌های میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها می‌شوند. میکروب‌های بلعیده‌شده تخریب شده و به‌صورت قطعات پپتیدی به لنفوسیت‌های T عرضه می‌گردند تا پاسخ‌های ایمنی تطبیقی آغاز شود (بازگشت به فصل ۶).

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال‌شده، به‌کمک مولکول‌های درون فاگوزوم‌ها سبب کشته‌شدن میکروب‌های بلعیده‌شده می‌شوند (بازگشت به شکل ۱۳-۴). چندین گیرنده شناسایی کننده میکروب در فعال کردن بیگانه‌خوارها برای از بین بردن میکروب‌های بلعیده شده با یکدیگر همکاری می‌کنند. این گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو (مانند TLR ها)، گیرنده‌های اپسونین (مانند گیرنده Fc و C3) و گیرنده‌های سایتوکاین‌ها (به‌طور عمده IFN-g) می‌باشد که در کنار یکدیگر موجب فعال‌شدن بیگانه‌خوارها جهت کشتن میکروب‌های بلعیده، می‌گردند. به‌هم پیوستن واکوئل‌های بیگانه‌خواری (فاگوزوم) با لیزوزوم‌ها موجب ساخت فاگولیزوزوم می‌گردد که بسیاری از مولکول‌های میکروب‌کش در آن وجود دارند. سه نوع فرآیند میکروب‌کشی از بقیه مهم‌ترند.

- ***گونه‌های واکنشگر اکسیژن.*** ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال، اکسیژن مولکولی را به گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) تبدیل می‌کنند. این ترکیبات اکسیدکننده‌های بسیار فعال بوده که موجب تخریب میکروب‌ها و دیگر سلول‌ها می‌شوند. نخستین سیستم اکسیدازی بیگانه‌خوارها سیستم تولیدکننده رادیکال‌های آزاد است. اکسیداز بیگانه‌خوارها آنزیمی با چند زیرواحد است که به‌دنبال فعال‌شدن بیگانه‌خوارها به‌ویژه در غشای فاگولیزوزوم‌ها هم‌آوری می‌شود. $IFN\text{-}\gamma$ و پیام‌های TLR موجب القای ساخت و فعال‌شدن این آنزیم‌ها می‌شوند. عمل این آنزیم احیای مولکول‌های اکسیژن به‌صورت ROS است (مانند رادیکال‌های آزاد) که این امر به کمک کوفاکتور (NADPH) (نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات[2]) صورت می‌گیرد. سوپراکسید با فعالیت آنزیمی به پراکسید هیدروژن تغییر می‌یابد. آنزیم میلوپراکسیداز یون‌های هالید غیرفعال را به اسیدهای هیپوهالید سمی برای باکتری‌ها تبدیل می‌کند. فرآیندی که طی آن ترکیبات ROS تولید می‌شوند **انفجار تنفسی**[3] نامیده می‌شود، چرا که در طول مصرف اکسیژن در تنفس سلولی رخ می‌دهد. هر چند تولید ROS سمی کارکرد اصلی اکسیداز بیگانه‌خوارها است، کارکرد دیگر این آنزیم ایجاد شرایطی در دخل وزیکول‌ها است تا آنزیم‌های پروتئولیتیک فعال شوند. اکسیدازها به‌صورت پمپ الکترونی موجب تولید شیب الکتروشیمیایی در غشای وزیکول می‌شوند. برای جبران این فرآیند، یون‌ها به درون وزیکول‌ها حرکت می‌کنند. نتیجه این عمل افزایش pH و اسمولاریته درون وزیکول است که این امر برای فعالیت آنزیم الاستاز و کاتپسین G ضروری است. **بیماری گرانولوماتوز مزمن**، نقص ارثی یکی از ترکیبات اکسیداز بیگانه‌خوارها است. در این بیماری قابلیت نوتروفیل‌ها در کشتن دسته‌ای از باکتری‌های گرم مثبت کاهش می‌یابد (بازگشت به فصل ۲۱).
- ***اکسید نیتریک.*** ماکروفاژها افزون بر تولید ROS، به کمک آنزیم قابل القای سازنده اکسید نیتریک (iNOS) گونه‌های فعال نیتروژن مانند اکسید نیتریک تولید می‌کنند. این آنزیم سیتوزولی در ماکروفاژهای در حال استراحت وجود نداشته و به‌دنبال فعال‌شدن TLR ها و تولید $IFN\text{-}\gamma$ در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی، القا می‌شود. این آنزیم با تبدیل آرژینین به سیترولین موجب تولید گاز آزاد اکسید نیتریک می‌شود که به راحتی قابل انتشار است. درون فاگولیزوزوم‌ها، اکسید نیتریک با پراکسید هیدروژن و یا سوپراکسید ترکیب و تولید رادیکال‌های بسیار فعال و میکروب‌کش پراکسی نیتریت می‌کند. کارکردهای هم‌زمان و فراوان ROS و اکسید نیتریک زمانی مشخص گردید که موش‌های فاقد NOS، و هم‌چنین اکسیداز نسبت به عفونت‌های

---

1. Phagosome
2. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
3. Respiratory burst



شکل ۱۴-۴. کارکردهای اجرایی ماکروفاژها. ماکروفاژها با فرآورده‌های میکروبی (مانند LPS) و IFN-γ تولیدشده از سلول NK فعال می‌شوند. روند فعال شدن ماکروفاژ به فعال شدن عوامل رونویسی منجر می‌شود که موجب رونویسی از ژن‌های گوناگون و ساخت پروتئین‌هایی که کارهای این سلول‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، می‌گردد. در ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول، ماکروفاژها با محرک‌های ناشی از لنفوسیت‌های T (لیگاند CD40 و IFN-γ فعال می‌شوند و به همان شیوه به آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند (بازگشت به شکل ۷-۱۰). همچنین ماکروفاژها ممکن است با دیگر پیام‌ها به منظور ترمیم بافت و فیبروز (نشان داده نشده است) فعال شوند.

باکتریایی بسیار حساس‌ترند تا موش‌هایی که فقط در یکی از آنزیم‌ها نقص دارند.

- ***آنزیم‌های پروتئولیتیک (لیزکننده پروتئین‌ها).*** نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال چندین آنزیم پروتئولیتیک و مخرب میکروب‌ها در درون فاگولیزوزوم‌ها تولید می‌کند. الاستاز، که سرین پروتئاز وسیع‌الطیف است. از آنزیم‌های میکروب‌کش و مهم نوتروفیل‌ها است. کاتپسین G دیگر آنزیم مهم است. مطالعه، در موش‌های فاقد این آنزیم‌ها، ضرورت وجود این آنزیم‌ها در باکتری‌کشی بیگانه‌خوارها را به اثبات رسانده است.
- ***نوتروفیل‌ها هم‌چنین با بیرون ریختن DNA و محتویات گرانولی‌شان تله‌های بیرون سلولی تورمانندی تشکیل می‌دهند که باکتری‌ها و قارچ‌ها در آن گرفتار شده و کشته می‌شوند.*** این محتویات بیرون ریخته شده که تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) نامیده می‌شوند، شامل رشته‌هایی از DNA و هیستون‌ها می‌باشند که با محتویات ضدمیکروبی گرانول‌ها مانند لیزوزویم، الاستاز و دیفنسین‌ها با غلظت‌های بالا اتصال برقرار می‌کنند. NETها هنگامی تشکیل می‌شوند که نوتروفیل‌ها به کمک اینتگرین Mac-1 به ماده زمینه‌ای (ماتریکس) بافت متصل شده و با فرآورده‌های میکروب‌ها فعال می‌شوند. بیرون ریختن محتویات هسته در طی ساخت NET موجب مرگ نوتروفیل خواهد شد.

دیگر اعمال ماکروفاژهای فعال‌شده

افزون بر میکروب‌کشی، ماکروفاژها نقش‌های دیگری نیز در دفاع بر ضد میکروب‌ها دارا می‌باشند (شکل ۱۴-۴). چند نمونه از این کارکردها با سایتوکاین‌های تولیدی از ماکروفاژها ایجاد می‌شود. همان‌طور که ذکر شد، TNF، IL-1 و کموکاین‌های تولیدشده از بیگانه‌خوارها موجب افزایش التهاب و فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در پاسخ به میکروب‌ها می‌شوند. ماکروفاژهای

فعال با تولید عوامل رشد فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال در بازسازی بافت‌ها پس از عفونت و آسیب نیز نقش دارند. در فصل دهم به نقش ماکروفاژها در پاسخ ایمنی سلولی اشاره خواهد شد.

ماکروفاژها ممکن است به شیوه‌های مختلفی فعال شوند که کارکردهای ضدمیکروبی و پیش‌التهابی داشته یا برعکس کارکردهای ترمیمی و ضدالتهابی داشته باشند. این انواع گوناگون فعال شدن ماکروفاژها به ترتیب فعال‌شدن کلاسیک و آلترناتیو نامیده می‌شود که با جزئیات بیش‌تر در فصل ۱۰ توضیح داده خواهند شد.

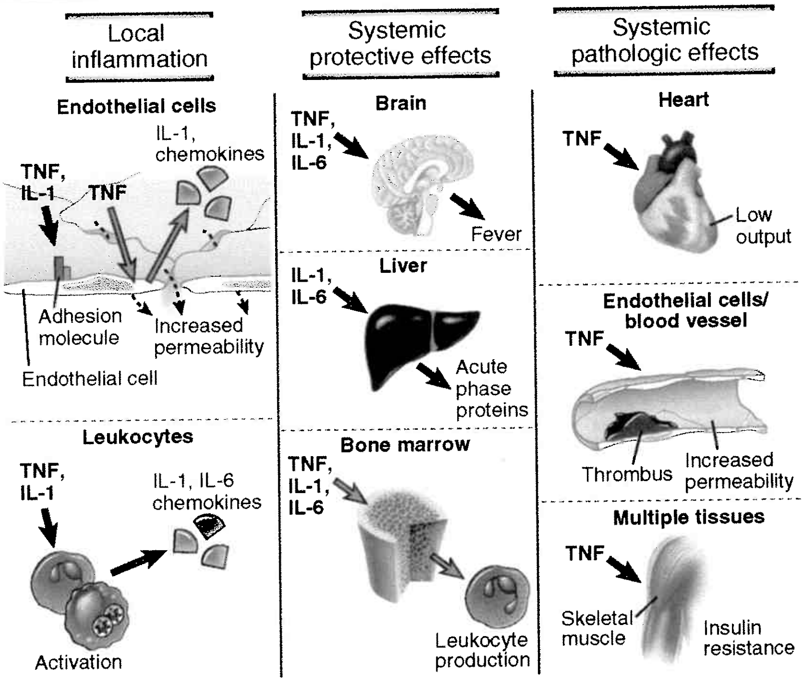
پیامدهای سیستمیک و آسیب‌رسان پاسخ‌های التهابی حاد

TNF، IL-1 و IL-6 در طی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت یا آسیب بافتی تولید و با آثار منتشر خود در دفاع میزبان و ایجاد علایم بالینی ناشی از بیماری‌های عفونی و التهابی ایفای نقش می‌کنند (شکل ۱۵-۴).

- ***از آن‌جاکه TNF و IL-1 با اثر بر هیپوتالاموس موجب افزایش درجه حرارت بدن (تب) می‌شوند،*** به تب‌زاهای درونی بدن (درون‌زاد) معروفند (یعنی عواملی که از بدن میزبان مشتق شده و ایجادکننده تب می‌باشند تا از عوامل خارجی مشتق از میکروب‌ها که ایجادکننده تب هستند. مانند LPS، تشخیص‌پذیر باشند). البته این تفکیک بیش‌تر اهمیت تاریخی دارد، چرا که امروزه می‌دانیم حتی LPS نیز با تحریک تولید TNF و IL-1 موجب القای تب می‌شود. TNF و IL-1 با افزایش ساخت پروستاگلندین‌ها در سلول‌های هیپوتالاموس، موجب القای تب می‌شوند. مهارکنندگان ساخت پروستاگلاندین مانند آسپرین از طریق مسدودکردن این کارکرد سایتوکاین‌ها موجب کاهش تب می‌شوند. فواید تب به‌درستی مشخص نشده است ولی می‌توان به مواردی نظیر افزایش اعمال متابولیسمی در سلول‌های ایمنی، اختلال در متابولیسم میکروب‌ها و تغییر در رفتار میزبان تب‌دار که به کاهش خطر وخیم‌ترشدن عفونت و آسیب می‌انجامد، اشاره نمود.
- ***IL-1 و IL-6 با اثر بر سلول‌های کبدی (هپاتوسیت‌ها) موجب ساخت و ترشح «واکنش‌گرهای مرحله حاد» (مانند CRP، SAP و فیبرینوژن) به خون می‌شوند.*** افزایش میزان واکنش‌گرهای مرحله حاد به‌طور معمول به‌عنوان نشانه‌ای از عفونت‌ها و دیگر فرآیندهای التهابی در نظر گرفته می‌شود. همان‌طور که در ابتدای این فصل مطرح شد، پنتراکسین‌هایی مانند CRP و SAP دارای نقش حفاظتی در مقابل عفونت‌ها بوده و فیبرینوژن (پیش‌ساز فیبرین) نیز در هوموستاز و ترمیم بافتی شرکت می‌کند.

در عفونت‌های شدید، TNF در مقادیر زیاد تولید و موجب عوارض بالینی و آسیب‌رسان سیستمیک می‌شود. اگر محرک تولید سایتوکاین قوی باشد، مقدار TNF تولیدشده به‌حدی زیاد می‌شود که وارد خون شده و مانند هورمون اندوکرین در جایگاه‌های دور نیز اثر می‌کند (بازگشت به شکل ۱۵-۴). فعالیت‌های سیستمیک اصلی TNF عبارتند از:

- TNF با مهار قابلیت انقباض عضله قلب و مهار انقباض عضله صاف رگ‌ها، موجب افت واضح در فشارخون و حتی شوک می‌شود.
- TNF با ازبین‌بردن خواص طبیعی ضدانعقادی سلول‌های اندوتلیال موجب تشکیل لخته درون‌رگی می‌شود. TNF موجب تحریک سلول‌های اندوتلیال به تولید عامل بافتی (فعال‌کننده انعقاد) و ازطرف دیگر موجب مهار بروز ترومبومودولین (مهارکننده انعقاد) می‌شود. فعال شدن نوتروفیل‌ها با ایجاد پلاک‌های رگی موجب بدترشدن وضعیت سلول‌های اندوتلیال می‌شود. توانایی این سایتوکاین در نکروز تومورها (علت نام‌گذاری) به‌علت ایجاد لخته در رگ‌های خونی تومورها است.
- تولید طولانی‌مدت TNF موجب ازبین‌رفتن سلول‌های عضلانی و چربی و ایجاد بیماری کاشکسی می‌شود. این عارضه تحلیل‌رونده درنتیجه مهار اشتها و کاهش ساخت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز با اثر TNF ایجاد می‌شود (این آنزیم موجب آزادشدن اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌های گردش خون و مصرف آن در بافت‌ها می‌شود).



شکل ۱۵-۴. کارکردهای موضعی و سیستمیک سایتوکاین‌ها در فرآیند التهاب. TNF، IL-1 و IL-6 دارای چندین کارکرد موضعی و سیستمیک در فرآیند التهاب می‌باشند. TNF، IL-1 با اثر بر لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال موجب القای التهاب حاد می‌شوند. این دو سایتوکاین موجب تولید IL-6 از لکوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها می‌گردند. کارکردهای سیستمیک محافظتی سه سایتوکاین فوق در فرآیند التهاب عبارتند از: القای تب، القای ساخت پروتئین‌های مرحله حاد در کبد و افزایش تولید لکوسیت‌ها در مغز استخوان TNF منتشر با ایجاد اختلالات آسیب‌رسان در نهایت موجب شوک عفونی نیز می‌شود این اختلالات عبارتند از کاهش کارکرد قلب، تشکیل لخته، نشت مویرگی و اختلالات متابولیسمی به‌علت مقاومت به انسولین.

سندرم شوک عفونی[1] یکی از عوارض عفونت باکتریایی شدید است که به واسطه LPS آزاد شده از باکتری‌های گرم منفی (شوک اندوتوکسین) و یا اسید لیپوتایکوئیک باکتری‌های گرم مثبت ایجاد می‌شود. از ویژگی‌های شوک عفونی می‌توان به کلاپس رگی، انعقاد درون رگی منتشر[2] (DIC) و اختلالات متابولیسمی اشاره کرد. LPS یا اسید لیپوتایکوئیک با القای مسیر انتقال پیام TLR سبب تولید TNF و دیگر سایتوکاین‌ها (IL-12، IFN-γ و IL-1) می‌شود. غلظت سرمی TNF در پیشگویی پیامدهای عفونت‌های باکتریایی شدید اهمیت دارد. شوک عفونی را می‌توان به‌طور تجربی با تزریق LPS، اسید لیپوتایکوئیک و یا TNF به حیوانات القا کرد. استفاده از آنتاگونیست‌های TNF در جلوگیری از مرگ‌ومیر مدل‌های تجربی حیوانی کارآمد بوده است، ولی استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد TNF و یا گیرنده‌های محلول TNF اثر بالینی مهمی در بیماران مبتلا به شوک عفونی ندانسته است. علت شکست این روش درمانی نامشخص است ولی شاید به اثر دیگر سایتوکاین‌ها که پاسخ‌هایی مشابه TNF القا می‌کنند (مثالی از پدیده اثر هم‌افزایی در سایتوکاین‌ها)، مربوط باشد. ممکن است سندرمی شبیه شوک عفونی در اختلالات غیرعفونی و پیچیده رخ دهد.

1. Septic shock
2. Disseminated intravascular coagulation

مانند آنچه در سوختگی‌ها، ضربه، التهاب پانکراس و دیگر شرایط خاص رخ دهد. به این حالت سندرم پاسخ التهابی سیستمیک[1] (SIRS) می‌گویند.

التهاب حاد سبب ایجاد آسیب بافتی می‌شود چرا که فرآیندهای اجرایی بیگانه‌خوارها در کشتن میکروب‌ها، برای بافت‌های میزبان نیز به شدت سمی است. اگر میکروب‌ها در مقابل کشته‌شدن مقاومت کنند و موجب تحریک مداوم پاسخ‌های ایمنی ذاتی شوند، تولید بیش از حد آنزیم‌های پروتئولیتیک و گونه‌های فعال اکسیژن از بیگانه‌خوارهای موجود در محل عفونت، موجب آسیب سلول‌های میزبان و تجزیه داربست خارج سلولی می‌شود. در واقع بسیاری از آسیب‌های عفونت در نتیجه پاسخ‌های التهابی، و نه آثار سمی مستقیم میکروب‌ها، ایجاد می‌شوند. التهاب حاد موجب آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمنی نیز می‌شود. به این صورت که سیستم ایمنی تطبیقی با آنتی‌ژن‌های خودی تحریک می‌شود و به‌طور ثانویه موجب فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای تجمع‌یافته می‌شود (بازگشت به فصل ۱۵). IL-1 ،TNF، IL-6 و IL-12 از عوامل اصلی القاکننده التهاب در عفونت‌ها و بیماری‌های خودایمنی می‌باشند. آنتاگونیست‌های تمام این سایتوکاین‌ها و گیرنده‌هایشان برای کاهش التهاب در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت، بیماری التهابی روده و پسوریازیس به‌صورت بالینی استفاده شد و یا در مرحله کارآزمایی می‌باشند.

پاسخ ضدویروسی

مسیر اصلی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های ویروسی، القای تولید اینترفرون‌های نوع I است که مهم‌ترین کار آن‌ها مهار تکثیر ویروس‌ها می‌باشد. همان‌طور که در ابتدای این فصل بیان شد، گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو مانند RLR ،NLR ،TLR و STING سبب ایجاد پیام‌هایی می‌شوند که به بروز IFN-α و IFN-β در سلول‌ها می‌انجامند. اینترفرون نوع I از این سلول‌ها ترشح و با اثر بر سلول‌های مجاور از گسترش عفونت ویروسی جلوگیری می‌کنند. در این بحث به ویژگی‌های اصلی این اینترفرون‌ها و آثار ضدویروسی آن‌ها می‌پردازیم.

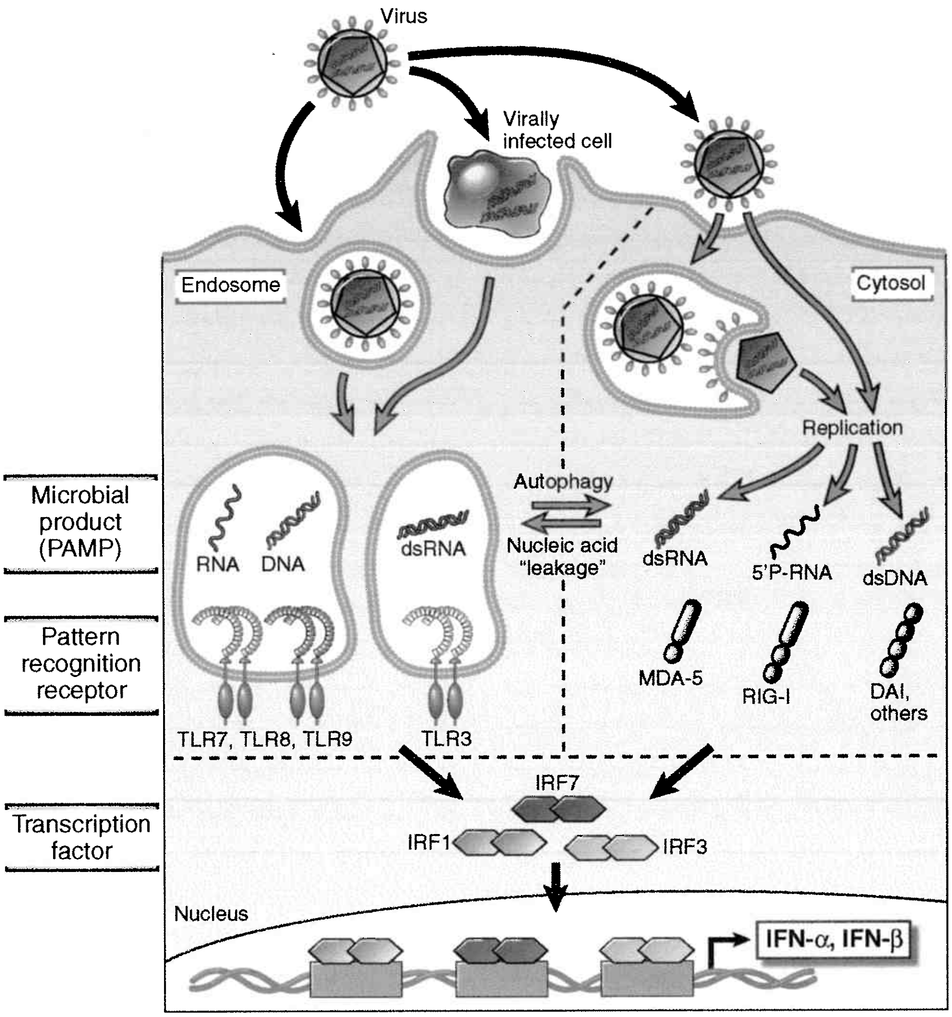
اینترفرون‌های نوع I، خانواده بزرگی از سایتوکاین‌های با ساختار مشابه می‌باشند که در مراحل اولیه پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های ویروسی شرکت می‌کنند. واژه اینترفرون[2] به‌علت توانایی آن‌ها در تداخل با عفونت ویروسی است. انواع اینترفرون‌های نوع I ساختار مشترک داشته و از مجموعه ژنی در کروموزوم ۹ رمز می‌شوند. مهم‌ترین اینترفرون‌های نوع I در دفاع ضدویروسی عبارتند از: IFN-α (که مجموعه‌ای از ۱۳ پروتئین بسیار مشابه است) و IFN-β (که تک پروتئین است). IFN-α به‌طور عمده از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (PDC) ساخته می‌شود ولی بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای نیز قادر به تولید آن می‌باشند. بسیاری از سلول‌ها IFN-β را تولید می‌کنند. اسیدهای نوکلئیک ویروس‌ها مهم‌ترین محرک ساخت اینترفرون‌های نوع I می‌باشند. لازم به یادآوری است که گیرنده‌های سیتوزولی شبه RIG و گیرنده‌های ۳، ۷، ۸ و ۹ وزیکول‌های اندوزومی با شناسایی اسیدهای نوکلئیک ویروسی، مسیرهای انتقال پیام را آغاز و با فعال‌کردن عوامل رونویسی به نام عامل تنظیم‌کننده اینترفرون[3] (IFR)، سبب القای بارزشدن ژن اینترفرون نوع I می‌شوند. در ایمنی تطبیقی، سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن موجب تحریک بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای به تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شوند (شکل ۱۶-۴).

گیرنده اینترفرون‌های نوع I که به اینترفرون β و همچنین IFN-α متصل می‌شود. هترودایمری از دو رشته پلی‌پپتیدی شبیه به هم به نام‌های IFNAR1 و IFNAR2 است که در همه سلول‌های هسته‌دار وجود دارد. این گیرنده با فعال‌کردن عوامل رونویسی STAT1 ،STAT2 و IRF9 موجب بارزشدن ژن‌هایی می‌شود که با روش‌های گوناگون زیر در دفاع ضدویروسی نقش دارند.

- ***اینترفرون‌های نوع I با اتصال به گیرنده خود، عوامل رونویسی و چندین ژن را فعال می‌کنند که نتیجه آن ایجاد حالت مقاومت به عفونت ویروسی (حالت ضدویروسی است*** (شکل ۱۷-۴). از ژن‌هایی که با اینترفرون‌های نوع I القا می‌شود می‌توان به

---

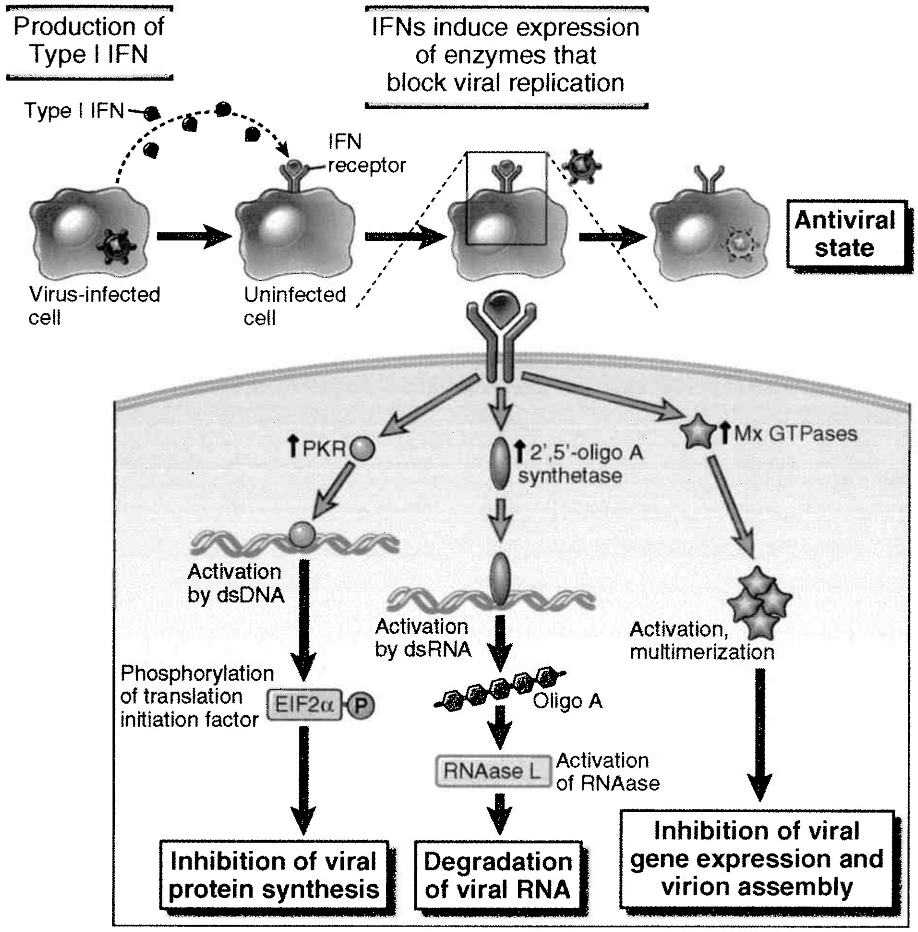
1. Systemic inflammatory response syndrome
2. Interferon
3. Interferon regulatory factor



شکل ۱۶-۴. سازوکارهای القای اینترفرون نوع I با ویروس‌ها. نوکلئیک اسیدها و پروتئین‌های ویروسی با چند خانواده گیرنده سلولی (TLRها، گیرنده‌های شبه RIG سیتوزولی یا RLRها که شامل MDA-5، RIG-1 و DAI و دیگر گیرنده‌ها می‌باشد و نیز حسگرهای DNA سیتوزولی) شناسایی می‌شوند که عوامل رونویسی (پروتئین‌های IRF) را فعال می‌کنند تا ساخت اینترفرون‌های نوع I (شامل IFN-α و IFN-β) را تحریک کنند.

پروتئین کیناز سرین/ترئونین فعال‌شونده با RNA دورشته‌ای (PKR) (مهارکننده رونویسی و ترجمه ویروس‌ها) و آنزیم ۲′ و ۵′- اولیگوآدنیلات سنتتاز و RNaseL (تخریب‌کننده RNA ویروسی) اشاره کرد. عمل ضدویروسی اینترفرون‌ها نوع I در واقع اثری پاراکرین است، چرا که این سایتوکاین‌ها از سلول‌های آلوده به ویروس ترشح و با اثر بر سلول‌های مجاور سالم از آلوده‌شدن آن‌ها جلوگیری می‌کنند. این اینترفرون‌ها با عمل اتوکرین خود می‌توانند به مهار تکثیر ویروسی در همان سلول نیز کمک کنند.

- ***اینترفرون‌های نوع I با نگه‌داشتن لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفاوی احتمال برخورد آن‌ها با آنتی‌ژن‌های***



شکل ۱۷-۴. فعالیت‌های زیستی اینترفرون نوع I. اینترفرون‌های نوع I (IFN-α و IFN-β) در پاسخ به پیام‌های TLR درون سلولی و دیگر حس‌گرهای RNA ویروسی، به‌وسیله سلول‌های آلوده بـه ویـروس ساخته می‌شوند. اینترفرون‌های نـوع I بـا اتصال بـه گیرنده‌های سطح سلول‌های غیرآلوده مجاور، مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT را فعال و با بیان ژن‌های خاص در تکثیر ویروس‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. اینترفرون I با اتصال به گیرنده‌های سلول‌های آلوده موجب بروز ژن‌هایی می‌شوند که با افزایش حساس شدن سلول‌ها به کشته‌شدن با واسطه CTL همراه است.

میکروبی را افزایش می‌دهند. سازوکار ایـن عـمل از طـریق القـای مـولکول CD69 در سـطح لـنفوسیت‌ها است. این مولکول با اتصال به گیرنده اسفنگوزین -۱- فسفات (SIRP1) موجب کـاهش بـروز آن مـی‌شود. همان‌طور که در فصل سوم اشاره شـد لـنفوسیت‌ها از طریق اتصال SIP خود با SIRP1 از بافت‌های لنفوئید خارج می‌شود. بنابراین کـاهش SIRP1 مـوجب مـهار خروج و در نتیجه نگه‌داشتن لـنفوسیت‌ها در اعـضای لنفوئید می‌شود.

- ***ایـنترفرون‌های نـوع I فـعالیت سـلول‌کشی NK و CTLهای $CD8^+$ را افزایش می‌دهد و نـیز مـوجب تمایز CTLهای $CD4^+$ به زیـرگروه T_H1 مـی‌شود.*** این آثار اینترفرون‌های نوع I سبب افزایش فعالیت‌های ضـدعفونت درون سـلولی (ویـروس‌ها و تـعدادی از

باکتری‌ها) در سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌شود.

- ***اینترفروها نوع I با افزایش بروز مولکول‌های MHC-1 احتمال شناسایی و کشته‌شدن سلول‌های آلوده به ویروس با CTLهای $CD8^+$ را افزایش می‌دهند.*** CTLهای اختصاصی ویروس قادر به شناسایی پروتئین‌های ویروس در کنار مولکول‌های MHC-1 سطح سلول‌های آلوده می‌باشند (جزئیات این شناسایی در فصل‌های ششم و یازدهم آمده است). بنابراین با افزایش ساخت مولکول‌های MHC-1 سطح سلول‌های آلوده به ویروس، اینترفرون‌ها نوع I در واقع تعداد مجموعه پپتید ویروسی ـ MHC-1 در سطح سلول که با CTLها شناسایی می‌شوند، را افزایش می‌دهد. نتیجه نهایی این فرآیند کشته‌شدن سلول‌های آلوده به ویروس و پاک‌سازی عفونت‌های ویروسی است.

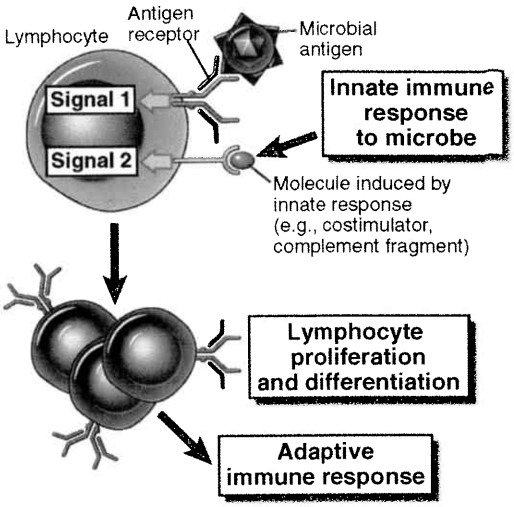
بنابراین کارکرد عمده اینترفرون‌های نوع I مبارزه با عفونت‌های ویروسی است. موش‌های فاقد ژن گیرنده این اینترفرون‌ها به عفونت‌های ویروسی حساس می‌شوند و استفاده بالینی در درمان انواع خاصی از ویروس‌های هپاتیت دارد و در درمان برخی از تومورها نیز استفاده می‌شود، چراکه هم فعالیت CTLها را تقویت می‌کند و هم در رشد افسارگسیخته سلول‌ها تداخل ایجاد می‌کند IFN-β با سازوکاری نامشخص در درمان بیماری MS به‌کار می‌رود.

بخشی از محافظت در مقابل ویروس‌ها به‌علت فعال‌شدن مسیرهای درونی مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های آلوده و نیز افزایش حساسیت به القاگرهای خارجی آپوپتوز است. پروتئین‌های ویروسی ساخته شده در سلول‌های آلوده، ممکن است تاخوردگی‌های نامناسب داشته باشند و تجمع چنین پروتئین‌هایی، پاسخ در برابر یک پروتئین غیرتاخورده را آغاز می‌کند که در نهایت اگر این تجمع پروتئینی نامناسب، اصلاح نگردد، امکان مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) را در سلول آلوده افزایش می‌دهد. افزون بر این سلول‌های آلوده به ویروس به آپوپتوز ناشی از TNF حساس می‌شوند. در پاسخ به عفونت‌های ویروسی، سلول‌های دندریتیک شبه پلاسماسیتوئید و ماکروفاژها علاوه بر اینترفرون‌های نوع I مقدار زیادی TNF نیز تولید می‌کنند. گیرنده‌های نوع TNF I (TNFR1) هر دو مسیر پیش‌التهابی و مرگ برنامه‌ریزی شده را راه‌اندازی می‌کند. نوع مسیر فعال‌شده در اثر اتصال TNF به گیرنده خود به وضعیت ساخت پروتئین در سلول بستگی دارد و عفونت ویروسی سبب راه‌اندازی مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) می‌گردد.

تحریک ایمنی تطبیقی

پاسخ‌های ایمنی ذاتی پیام‌هایی را ایجاد می‌کند که به همراه آنتی‌ژن در تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن نقش دارند. همان‌طور که ایمنی ذاتی دفاع اولیه را بر ضد میکروب‌ها آغاز می‌کند. در تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی نیز نقش دارد. برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها دو پیام جداگانه مورد نیاز است. یکی از این پیامدها با آنتی‌ژن و پیام دوم با مولکول‌هایی تأمین می‌شود که در طی پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا سلول‌های آسیب‌دیده ایجاد شده‌اند (شکل ۱۸-۴). این نوع فعال‌شدن لنفوسیت‌ها **فرضیه دو پیامی** نامیده می‌شود. نیاز به آنتی‌ژن (پیام اول) موجب اطمینان از اختصاصی بودن پاسخ ایمنی بعدی می‌شود. نیاز به محرک‌های اضافی به‌وسیله واکنش‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها (پیام دوم) تأمین می‌گردد که موجب اطمینان از تحریک ایمنی فقط در حضور عفونت‌های خطرناک و نه آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر (مانند آنتی‌ژن‌های خودی) می‌شود. مولکول‌های تولیدشده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی که پیام دوم فعال‌سازی لنفوسیت‌ها را تأمین می‌کنند عبارتند از، محرک‌های کمکی (فعال‌کننده سلول‌های T). سایتوکاین‌ها (محرک سلول T و B) و فرآورده‌های حاصل از تجزیه کمپلمان (محرک سلول‌های B). پیام دوم فعال‌سازی لنفوسیت‌ها در فصل‌های نهم و دوازدهم تشریح خواهد شد.

پیام‌های دوم تولید شده در طول پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌های مختلف، نه فقط شدت پاسخ ایمنی تطبیقی متعاقب آن را افزایش می‌دهند بلکه ماهیت این پاسخ‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. کارکرد اصلی ایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T، فعال‌کردن ماکروفاژها برای از بین بردن میکروب‌های درون سلولی و نیز القای پاسخ‌های قدرتمند التهابی حاد است تا گروه بزرگی از



شکل ۱۸-۴. تحریک پاسخ ایمنی تطبیقی با پاسخ‌های ایمنی ذاتی. شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌ها، پیام اول فعال‌سازی را ارسال می‌کند. پیام دوم فعال‌سازی با مولکول‌های سطح سلول‌ها میزبان القا می‌شود که در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضدمیکروب‌ها به‌وجود آمده‌اند. در این شکل لنفوسیت‌های B به تصویر کشیده شده‌اند ولی اصول فوق در مورد لنفوسیت‌های T نیز صدق می‌کند. ماهیت پیام دوم برای لنفوسیت B و T با هم متفاوت نیست و در فصل‌های بعدی مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

بیگانه‌خوارها به محل عفونت فرخوانده شوند. هنگامی که بیگانه‌خوارها با میکروب‌ها برخورد می‌کنند، TLR ها و دیگر گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی سلول T می‌شود که در عوض بیگانه‌خوارها را فعال کرده و فراخوانده و در نهایت موجب کشتن میکروب‌ها می‌گردد. این فرآیندها با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها رخ می‌دهند. بنابراین پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها در ماکروفاژها، موجب برانگیختن پاسخ سازش از نوع سلول T می‌گردد که در برابر چنین میکروب‌هایی، کارا می‌باشد. برخلاف آن بسیاری از میکروب‌های خارج سلولی با ورود به خون، مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال و در نتیجه موجب افزایش تولید آنتی‌بادی از لنفوسیت‌های B می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها با اپسونیزه کردن باکتری‌ها موجب تسهیل بیگانه‌خواری آن‌ها با نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌شوند. بنابراین پاسخ ایمنی (هومورال) در حذف میکروب‌های خارج سلول نقش دارد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل میکروب‌ها با تولید سایتوکاین‌ها موجب تحریک تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شوند. مثال‌هایی از سایتوکاین‌های تولیدشده در پاسخ به الگوهای مولکولی (PAMP) که بر سلول‌های B و سلول $T\ CD4^+$ و CD_8^+ اثر می‌گذارند، در ادامه آمده است. جزئیات پاسخ‌های لنفوسیتی به این سایتوکاین‌ها در فصل‌های بعدی بیان می‌گردد.

- IL-12 موجب تمایز سلول‌های $T\ CD4^+$ مبتدی به سلول‌های اجرایی نوع T_H1 می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰).
- IL-1، IL-6 و IL-23 موجب تحریک تمایز سلول‌های $T\ CD4^+$ مبتدی به سلول‌های اجرایی نوع T_H17 می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۰)
- IL-15 موجب افزایش بقای سلول‌های $T\ CD8^+$ خاطره می‌شود.
- تولید آنتی‌بادی از سلول‌های B فعال در حضور IL-6 افزایش می‌یابد (بازگشت به فصل ۱۲).

همیارها[1] (ادجوانت‌ها)، موادی هستند که به همراه آنتی‌ژن‌های پروتئینی خالص تجویز میگردند تا موجب ایجاد حداکثر پاسخ ایمنی سلول‌های T شوند. (بازگشت به فصل ۶). این ترکیبات با تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی در محل حضور آنتی‌ژن کارکرد خود را به اجرا می‌گذارند. همیارها در پژوهش‌های تجربی سیستم ایمنی و نیز در واکسن‌های بالینی استفاده می‌شوند. بسیاری از همیارهای مورد استفاده در پژوهش‌های تجربی از میکروب‌ها تهیه شده (مانند مایکوباکتریوم‌های کشته‌شده و یا LPS) و به TLR ها متصل می‌شوند. همیاری که به‌طور معمول در واکسن‌های انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، ترکیبی به نام آلوم است که از هیدروکسید آلومینیوم و یا فسفات آلومینیوم تشکیل شده است. مهم‌ترین آثار همیارها عبارتند از،

1. Adjuvants

فعال‌کردن سلول‌های دندریتیک در بروز مقادیر بیش‌تری از مولکول‌های MHC که موجب شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های T می‌شود (پیام اول) افزایش بروز کمک محرک‌ها (پیام دوم) و سایتوکاین‌ها در سلول‌های دندریتیک برای تحریک سلول‌های T و تحریک مهاجرت سلول‌های دندریتیک به مناطق غنی از سلول‌های T در گره‌های لنفاوی.

سازوکارهایی که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را محدود می‌کنند

انواع سازوکارهای مهاری با تنظیم شدت و مدت پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب محدود شدن آسیب‌های احتمالی به بافت‌های می‌گردند. هر چند وجود پاسخ التهابی برای مقابله با میکروب‌ها ضروری است. ولی خطر بالقوه آسیب بافتی و بیماری نیز وجود دارد. چندین فرآیند هم‌زمان و یا اندکی پس از آغاز التهاب فعال می‌شوند تا مانع پیشرفت التهاب گردند. افزون بر این، الگوهای مولکولی (PAMP و DAMP) القاکننده التهاب موجب آغاز فرآیندهای تنظیمی نیز می‌شوند. در اینجا گروهی از این سازوکارهای تنظیمی بررسی می‌گردد.

سایتوکاین IL-10 از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید و موجب مهار فعالیت آن‌ها نیز می‌شود. IL-10 موجب مهار ساخت انواع سایتوکاین‌های التهابی تولیدشده از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال می‌شود (مانند مهار تولید IL-1، TNF و IL-12). از آن‌جا که IL-10 هم از ماکروفاژها تولید و هم باعث مهار ماکروفاژها می‌شود، این سایتوکاین نمونه خوبی از تنظیم‌کننده‌ای با سازوکار بازخورد منفی است. ماکروفاژهایی که به صورت آلترناتیو (فرعی) فعال شده‌اند، نسبت به ماکروفاژهایی که به صورت کلاسیک فعال شده‌اند، IL-10 بیش‌تری تولید می‌کنند. IL-10 از بعضی از سلول‌های غیرلنفاوی نیز تولید می‌شود (مانند کراتینوسیت‌ها). IL-10 از سلول‌های T تنظیمی نیز تولید می‌شود. جزئیات بیش‌تر درباره IL-10 در فصل پانزدهم آمده است.

بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای با تولید طبیعی آنتاگونیست IL-1 موجب مهار رقابتی آن می‌شوند، چرا که از نظر ساختمانی شبیه IL-1 بوده و به گیرنده یکسانی متصل می‌شود. این ترکیب غیرفعال، **آنتاگونیست گیرنده IL-1**[1] (IL-IRA) نامیده می‌شود. محرک‌های یکسانی موجب تولید IL-1 و IL-IRA می‌شوند. مطالعه در موش‌های فاقد ژن IL-IRA، اهمیت این سایتوکاین مهاری در جلوگیری از بیماری‌های التهابی مفاصل و دیگر بافت‌ها را نشان داده است. IL-IRA نوترکیب در درمان بیماری‌های ناشی از فقدان تنظیم تولید IL-1 به‌کار می‌رود. از این بیماری‌ها می‌توان به روماتوئید آرتریت و سندرم‌های تب خانوادگی[2] اشاره کرد. این گیرنده نیز در تنظیم التهاب ناشی از IL-1 به‌کار می‌رود. کارکرد اصلی این گیرنده رقابت با گیرنده نوع I در اتصال به IL-1 است (گیرنده تله).

به‌نظر می‌رسد ترشح سایتوکاین‌های التهابی از انواع سلول‌ها، توسط فرآورده‌های ژن‌های اتوفاژی تنظیم شوند. جهش‌های هدف‌دار در ژن‌های گوناگون اتوفاژی موجب افزایش ترشح IL-1 و IL-8 توسط انواع سلول‌های گوناگون و گسترش بیماری التهابی روده (IBD) می‌گردد. سازوکارهایی که به کمک آن پروتئین‌های اتوفاژی، ساخت سایتوکاین‌ها را مهار می‌کنند هنوز به‌خوبی شناخته نشده‌اند. این پروتئین‌ها ممکن است فعال‌شدن جسم التهابی یا تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن را تنظیم کنند. ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های اتوفاژی در انسان با بیماری التهابی روده ممکن است به‌دلیل تأثیر گذاشتن این پروتئین‌ها بر روند التهاب یا یکپارچگی سلول‌های اپی‌تلیال باشد.

مسیرهای انتقال پیام تنظیم‌کننده منفی متعددی وجود دارند که پیام‌های فعال‌سازی ایجادشده با گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو و سایتوکاین‌های مهاری را مسدود می‌کنند. پروتئین‌های مهارکننده انتقال پیام سایتوکاین‌ها (SOCS) در واقع مهارکننده مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT در گیرنده سایتوکاین‌ها می‌باشند. پیام‌های TLR با القای ساخت پروتئین‌های SOCS در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک موجب محدودکردن پاسخ این سلول‌ها به سایتوکاین‌های خارجی مانند

1. IL-1 receptor antagonist
2. Familial fever syndrome

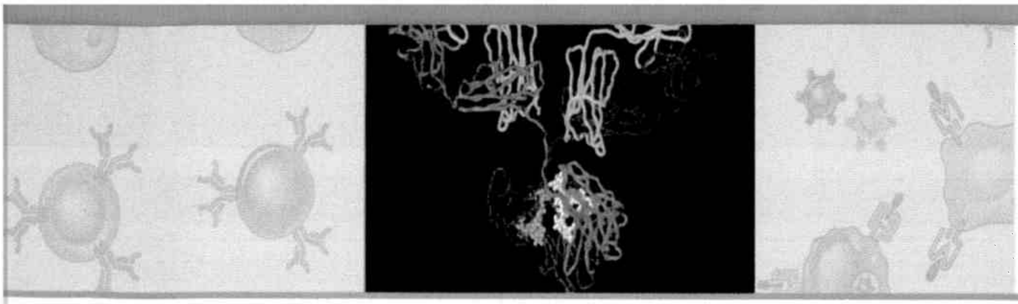
اینترفرون نوع I می‌شود. پاسخ‌های پیش‌التهابی سلول‌ها به پیام‌های TLR با پروتئین SHP-1 تنظیم می‌شود. SHP-1 فسفاتاز درون سلولی است که سبب فروتنظیمی تیروزین کینازها در مسیرهای انتقال پیام لنفوسیتی می‌شود. کینازها و فسفاتازهای متعدد دیگری نیز وجود دارند که پیام‌های TLR، NLR و RLR را مهار می‌کنند.

چکیده

- سیستم ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی میزان در نبرد با میکروب‌ها است. سازوکارها ایمنی ذاتی پیش از حضور میکروب‌ها نیز وجود دارند. اجزای سلولی سیستم ایمنی ذاتی عبارتند از سلول‌های اپی‌تلیالی، لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های با گیرنده آنتی‌ژن نامتغیر) و ماست‌سل‌ها.
- سیستم ایمنی ذاتی به کمک گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو، ساختارهای مشترک میکروب‌ها به نام PAMP را شناسایی می‌کند. این ساختارها در سطح سلول‌های پستانداران وجود ندارند. این گیرنده‌ها در غشای پلاسمایی، غشاهای اندوزومی و یا درون سیتوزول قرار دارند. MAMPها از مولکول‌های ضروری در بقای میکروب‌ها می‌باشند. بنابراین سازوکارهای فرار میکروب‌ها که ایجاد جهش یا کاهش بروز در مولکول‌های خود است، شامل این مولکول‌ها نمی‌شود. گیرنده‌های الگو، مولکول‌های میزبان موسوم به الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMP) که وجود آن‌ها نشانه آسیب سلولی است را نیز شناسایی می‌کنند.
- گیرنده‌های شبه Toll (TLR) غشایی و اندوزومی از مهم‌ترین خانواده گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو بوده که به لیگاندهای شناسایی‌کننده الگو بوده که به لیگاندهای متعدد میکروبی از جمله ترکیبات دیواره سلولی و اسیدهای نوکلئیک باکتریایی متصل می‌شوند. گیرنده‌های سیتوپلاسمی شناسایی‌کننده میکروب‌ها عبارتند از: گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) که RNA ویروس را می‌شناسند، حس‌گرهای DNA سیتوزولی (CDSs) و گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) که ترکیبات دیواره سلولی باکتری‌ها را می‌شناسند و هم‌چنین کریستال‌های درون سلولی، گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و دیگر شاخص‌های گوناگون عفونت یا آسیب سلولی را شناسایی می‌کنند.
- گیرنده‌های TLR و RLR با فعال‌کردن عوامل رونویسی NF-κB و AP-1 موجب بروز ژن‌های التهابی و با فعال‌کردن IRF سبب ساخت اینترفرون‌های نوع I می‌شوند. جسم التهابی، مجموعه‌ای است که در پاسخ به الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs) تشکیل و موجب تولید انواع فعال سایتوکاین‌های التهابی IL-1 و IL-18 می‌شود. هر مجموعه متشکل از گیرنده‌های شبه NOD، پروتئین سازواگر و آنزیم کاسپاز -۱ است.
- مولکول‌های شناساگر و اجرایی الگو که به‌صورت محلول در پلاسما یافت می‌شوند شامل پنتراکسین‌ها (مانند CRP)، کالکتین‌ها (مانند MBL) و فیکولین‌ها می‌باشند. این گیرنده‌های محلول به لیگاندهای میکروبی متصل و یا سازوکارهای وابسته و غیروابسته به کمپلمان موجب پاک‌سازی میکروب‌ها می‌شوند.
- سلول‌های NK یکی از چندین نوع سلول‌های لنفوئید ذاتی می‌باشند که کارکردهای اجرایی مشترک با سلول‌های T دارند اما گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T را بروز نمی‌دهند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌هایی هستند که با از بین بردن سلول‌های آلوده به عفونت و تولید IFN-γ و فعال‌نمودن ماکروفاژها در دفاع بر ضد میکروب‌های درون سلولی نقش دارند. شناسایی سلول‌های آلوده را گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده سطح سلول NK تنظیم می‌شود. گیرنده‌های مهاری مولکول‌های MHC-I را شناسایی می‌کنند. بنابراین سلول‌های سالم که دارای MHC-I هستند، زنده می‌مانند و

سلول‌های آلوده به ویروس که MHC-I آن‌ها کاهش یافته است با NK تخریب می‌شوند.

- سیستم کمپلمان متشکل از چندین پروتئین پلاسمایی است که با برش‌های پروتئولیتیک به‌طور متوالی فعال‌شده و قطعات پروتئین‌های C3 و C5 را می‌سازند. این قطعات در راه‌اندازی التهاب و اپسونیزه کردن و بیگانه‌خواری میکروب‌ها نقش دارند. فعال‌شدن کمپلمان هم‌چنین با ایجاد حفره در غشای بسیاری از میکروب‌ها آن‌ها را تخریب می‌کند. از آن‌جا که سلول‌های میکروبی فاقد پروتئین‌های تنظیمی مهارکننده کمپلمان می‌باشند، کمپلمان فقط بر سلول‌های میکروبی (و نه سلول‌های میزبان) فعال می‌شود. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سیستم کمپلمان با فعال‌شدن خودبه‌خودی در سطوح میکروبی و نیز با لکتین اتصالی به مانوز، به‌ترتیب از مسیرهای آلترناتیو و لکتین فعال می‌شود.
- دو کارکرد اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از القای التهاب (با فراخوانی لکوسیت‌های میکروب‌کش و مولکول‌های اجرایی محلول از خون به بافت‌ها) و توقف عفونت ویروسی (با کارکرد ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I). این دو کارکرد با شناسایی الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs) و راه‌اندازی مسیرهای انتقال پیام در بافت‌ها و لکوسیت‌ها آغاز و با فعال کردن عوامل رونویسی برای بروز سایتوکاین‌ها و دیگر میانجی‌های التهاب به انجام می‌رسد.
- سایتوکاین‌های متعددی (که اغلب از ماکروفاژهای فعال تولید می‌شوند) در راه‌اندازی التهاب نقش دارند. IL-1 و TNF موجب فعال شدن سلول‌های اندوتلیال، تحریک تولید کموکاین‌ها و افزایش ساخت نوتروفیل‌ها در مغز استخوان می‌شوند. IL-1 و TNF موجب ساخت IL-6 می‌شوند. این سایتوکاین آثار منتشر از جمله تب ایجاد کرده و نیز سبب ساخت پروتئین‌های مرحله حاد از کبد می‌شوند. IL-12 و IL-18 موجب تولید IFN-γ از سلول‌های NK و T و فعال‌کردن ماکروفاژها می‌شوند. این سایتوکاین‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها نقش دارند. تعدادی از سایتوکاین‌ها (IL-1,6,12,18) پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متعاقب ایمنی ذاتی را هدایت می‌کنند.
- بافت‌های تحریک‌شده با الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs)، با تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در طول پاسخ ایمنی ذاتی موجب مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها (پیش‌ساز ماکروفاژها) از خون به بافت‌های ملتهب می‌شوند.
- نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها میکروب‌ها را بلعیده و در درون فاگولیزوزوم‌ها به کمک آنزیم‌ها، ROS و اکسید نیتریک آن‌ها را می‌کشند. ماکروفاژها با تولید سایتوکاین موجب التهاب و بازسازی بافت‌های عفونی نیز می‌شوند. سلول‌های بیگانه‌خوار با انواع گیرنده‌های خود میکروب‌ها و فرآورده‌های آن‌ها را شناسایی و به آن‌ها پاسخ می‌دهند. این گیرنده‌ها عبارتند از: TLR ها، لکتین‌های نوع C، گیرنده‌های رفتگر و گیرنده‌های N- فرمیل متیونین ـ لوسین ـ فنیل‌آلانین.
- مولکول‌های تولیدشده در طول پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و نیز تعیین ماهیت پاسخ آن‌ها می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده با میکروب‌ها با تولید سایتوکاین و مولکول‌های کمک محرک در فعال‌سازی و تمایز سلول‌های T به انواع اجرایی نیز نقش دارند. مسیر آلترناتیو کمپلمان سبب تولید قطعاتی می‌شود که با فراهم‌آوری پیام دوم به فعال‌سازی سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی از آن‌ها کمک می‌کنند.
- پاسخ‌های ایمنی ذاتی با فرآیندهای بازخورد منفی تنظیم شده تا از آسیب بالقوه، بافت‌ها جلوگیری شود. IL-10 سایتوکاینی است که از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید و موجب مهار فعالیت خود آن‌ها می‌شود. ترشح سایتوکاین‌های التهابی با فرآورده‌های ژن اتوفاژی تنظیم می‌شود. مسیرهای انتقال پیام منفی موجب توقف پیام‌های فعال‌سازی ناشی از گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو و سایتوکاین‌های التهابی می‌شود.



فصل
۵

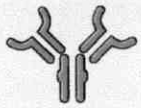
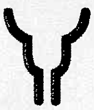
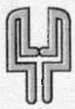
آنتی‌بادی و آنتی‌ژن‌ها

آنتی‌بادی‌ها پروتئین‌های گردشی هستند که در مهره‌داران در پاسخ به تماس با اجزای بیگانه موسوم به آنتی‌ژن‌ها، تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها به‌طور غیرقابل تصوری متنوع هستند و در حد توانایی‌شان برای شناسایی عوامل بیگانه اختصاصی عمل می‌نمایند. آنتی‌بادی‌ها مهم‌ترین و نخستین خط ایمنی هومورال بر ضد همه گروه‌های میکروبی می‌باشند. به‌علت این‌که این پروتئین‌ها نخستین‌بار به‌عنوان مولکول‌های سرمی ایمنی‌زا در برابر سم (توکسین) دیفتری کشف شدند، ضد سم (آنتی‌توکسین) نامیده شدند. هنگامی که مشخص شد پروتئین‌های مشابهی بر ضد بسیاری از مواد، و نه فقط سموم میکروبی، تولید می‌شوند. نام عمومی آنتی‌بادی‌ها را برای آن‌ها برگزیدند. موادی که محرک تولید آنتی‌بادی‌ها[1] بودند و یا بر کمک آن‌ها شناسایی می‌شدند را آنتی‌ژن[2] نامیدند. آنتی‌بادی‌ها، مولکولی مجموعه اصلی سازگاری بافتی یا MCH (بازگشت به فصل ۶) و گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول T (بازگشت به فصل ۷)، سه گروه از مولکول‌هایی هستند که در ایمنی تطبیقی در شناسایی آنتی‌ژن‌ها نقش دارند (جدول ۱-۵). از این گروه‌ها، آنتی‌بادی‌ها به‌طور اختصاصی به طیف وسیعی از ساختارهای آنتی‌ژنی متصل می‌شوند و بیش‌ترین توانایی برای اتصال و افتراق آنتی‌ژن‌های مختلف از همدیگر را دارند. آنتی‌بادی‌ها نخستین گروهی از مولکول‌های متصل‌شونده به آنتی‌ژن هستند که شناخته شدند و ویژگی‌های آن‌ها تعیین شد. بنابراین، ما بحث خود را در مورد چگونگی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها در سیستم ایمنی با توصیف ساختار و ویژگی‌های اتصال به آنتی‌ژن در مولکول‌های آنتی‌بادی آغاز می‌نماییم.

آنتی‌بادی‌ها فقط توسط سلول‌های رده لنفوسیت B ساخته می‌شوند و آن‌ها را حداقل به دو شکل

1. Antibodies 2. Antigen

جدول ۱-۵ ویژگی‌های اتصال به آنتی‌ژن در مولکول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن در سیستم ایمنی

ویژگی	اتصال گیرنده مولکول		
	ایمونوگلوبولین (Ig) 	گیرنده سلول T (TCR)* 	مولکول‌های MHC* 
جایگاه اتصال به آنتی‌ژن	سه CDR در V_H و سه CDR در V_L	سه CDR در V_α و سه CDR در V_β	شکاف اتصال به پپتید آنتی‌ژنی از $\alpha1$ و $\alpha2$(نوع یک) یا $\alpha1$ و $\beta1$ (نوع دو) تشکیل شده است
ماهیت آنتی‌ژنی که متصل می‌شود	مولکول‌های درشت (پروتئین‌ها، لیپیدها، پلی‌ساکاریدها) و مواد شیمیایی کوچک	مجموعه‌های پپتید و MHC	پپتیدها
ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی که شناسایی می‌شوند	شخص‌های خطی و فضایی مولکول‌های درشت و مواد شیمیایی کوچک	شاخص‌های خطی پپتیدها: فقط ۲ یا ۳ اسیدآمینه پپتید به مولکول MHC متصل می‌شود	شاخص‌های خطی: فقط بعضی از اسیدآمینه‌های پپتید
میل پیوندی برای اتصال به آنتی‌ژن	ثابت تفکیک (K_a) $۱۰^{-۷}$ تا $۱۰^{-۱۱}$ مولار، میانگین میل پیوندی ایمونوگلوبولین‌ها طی پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد	(K_a) $۱۰^{-۵}$ تا $۱۰^{-۷}$ مولار	(K_a) $۱۰^{-۶}$ تا $۱۰^{-۹}$ مولار؛ اتصال بسیار ثابت
سرعت پیوستن و گسستن	پیوستن سریع و گسستن سریع	پیوستن آهسته و گسستن آهسته	پیوستن آهسته و گسستن بسیار آهسته

* ساختمان و فعالیت مولکول‌های MHC و TCR به ترتیب در فصل‌های ۶ و ۷ تشریح می‌شوند.
CDR= ناحیه تعیین مکمل بودن؛ Ig=ایمونوگلوبولین؛ K_d= ثابت تفکیک؛ MHC= مجموعه اصلی سازگاری بافتی؛ TCR= گیرنده سلول T؛ V_H= ناحیه متغیر زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین؛ V_L= ناحیه متغیر زنجیره سبک ایمونوگلوبولین.

متفاوت می‌توان یافت: ***آنتی‌بادی‌های متصل به غشا، که بر سطح لنفوسیت‌های B در نقش گیرنده‌های آنتی‌ژن عمل می‌کنند و آنتی‌بادی‌های ترشحی که در گردش خون، بافت‌ها و سطوح مخاطی به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند و سموم را خنثی می‌کنند تا از ورود و انتشار عوامل بیماری‌زا جلوگیری شود.*** شناسایی آنتی‌ژن با آنتی‌بادی‌های متصل به غشا در سطح سلول‌های B مبتدی یا اختصاصی موجب فعال‌شدن آن‌ها می‌شود و پاسخ ایمنی هومورال آغاز می‌گردد. سلول‌های B فعال‌شده، به پلاسما سل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با همان اختصاصیت گیرنده‌های آنتی‌ژنی تمایز می‌یابند. شکل‌های مختلفی از آنتی‌بادی‌های ترشح شده در پلاسما (بخش مایع خون)، ترشحات مخاطی و هم‌چنین در مایع میان بافتی، حضور دارند. در مرحله اجرایی ایمنی هومورال این آنتی‌بادی‌های ترشحی به آنتی‌ژن متصل شده و چندین سازوکار اجرایی را جهت ریشه کنی آنتی‌ژن آغاز می‌کنند. ریشه کنی آنتی‌ژن اغلب نیازمند برهم‌کنش آنتی‌بادی با دیگر اجزای سیستم ایمنی شامل مولکول‌هایی مانند پروتئین‌های کمپلمان و سلول‌هایی نظیر بیگانه‌خوارها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی عبارتند از: خنثی‌سازی میکروب‌ها یا فرآورده‌های سمی میکروبی، فعال‌شدن سیستم کمپلمان، اپسونیزه کردن (تسهیل بلع) عوامل بیماری‌زا برای افزایش بیگانه‌خواری، سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC)، که در آن آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را مستعد تخریب با سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی می‌کنند و ازدیاد حساسیت زودرس که

در آن آنتی‌بادی‌ها موجب فعال‌شدن ماست سل‌ها در دفع کرم‌های انگلی می‌شوند. این فعالیت‌های آنتی‌بادی با جزئیات بیش‌تر در فصل سیزدهم تشریح شده‌اند.

وقتی خون یا پلاسما لخته شود، آنتی‌بادی‌ها در بخش مایع موسوم به سرم[1] باقی می‌مانند. سرم فاقد عوامل انعقادی است اما همه پروتئین‌های موجود در پلاسما در سرم نیز موجود می‌باشند. هر نمونه سرمی که حاوی مقادیر قابل شناسایی مولکول‌های آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن‌های خاص باشد آنتی‌سرم[2] نامیده می‌شود. مطالعه آنتی‌بادی‌ها و واکنش‌های آن‌ها با آنتی‌ژن‌ها به‌طور معمول سرم‌شناسی[3] نامیده می‌شود. غلظت مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی در سرم برای هر آنتی‌ژن خاص را می‌تان با رقیق‌کردن متوالی سرم تا حدی که پس از واکنش اتصال آنتی‌بادی با آنتی‌ژن قابل مشاهده نباشد، برآورد نمود. به سرم‌های دارای غلظت زیاد مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای هر آنتی‌ژن خاص، سرم با عیار بالا می‌گویند.

هر فرد ۷۰ کیلوگرمی و سالم، ۲ تا ۳ گرم آنتی‌بادی در روز تولید می‌کند که در حدود دو سوم این آنتی‌بادی‌ها از نوع IgA است. این آنتی‌بادی از سلول‌های B فعال و پلاسماسل‌های جدار معده ـ روده‌ای و دستگاه تنفس تولید می‌شود و به‌طور فعال به درون مجاری این نواحی منتقل می‌شود. مقادیر زیاد IgA تولیدی نشان‌دهنده سطح وسیع این اعضا می‌باشد.

ساختار آنتی‌بادی

شناخت ساختار آنتی‌بادی‌ها اطلاعات مهمی از کارکرد آن‌ها فراهم می‌آورد. آنالیز ساختار آنتی‌بادی هم‌چنین راهی را برای روش ساختن سازوکارهای تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی که از بنیادی‌ترین مسائل ایمنی ذاتی است، هموار نمود. در فصل هشتم در این مورد، ژرف‌تر بحث خواهیم نمود.

پژوهش‌های اولیه ساختمان آنتی‌بادی بر پایه مولکول‌های آنتی‌بادی تخلیص شده موجود در خون افراد ایمن‌شده با آنتی‌ژن‌های مختلف انجام می‌گرفت. این پژوهش‌ها شناخت ساختار دقیق آنتی‌بادی را غیرممکن می‌نمود، زیرا چنین سرمی مخلوطی از آنتی‌بادی‌های متفاوت است که از کلون‌های مختلف لنفوسیت‌های B در پاسخ به پروتئین‌های مختلف (اپی‌توپ‌های) هر آنتی‌ژن ساخته شده است. (هم‌چنین آنتی‌بادی‌هایی، پلی‌کلونال نیز گفته می‌شود. یک راهکار اساسی برای یافتن ساختار آنتی‌بادی‌ها، کشف بیماری مالتیپل میلوما بود. این بیماری در نتیجه تکثیر یک کلون از پلاسماسل‌های بدخیم تولیدکننده آنتی‌بادی ایجاد می‌شود. این بیماران در خون و ادرار خود دارای مقادیر زیادی از مولکول‌های آنتی‌بادی تولیدشده از کلون سرطانی می‌باشند که از نظر بیوشیمیایی یکسان هستند. ایمنی‌شناسان دریافتند که می‌توان این آنتی‌بادی‌ها را به‌صورت هموژن (یک دست) خالص نمود و مورد آنالیز قرار داد. درک این مطلب که سلول‌های میلومایی، ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال تولید می‌کنند، به ابداع فناوری قدرتمند تولید آنتی‌بادی مونوکلونال منجر شد که در ادامه این فصل توضیح داده می‌شود. دسترسی به جمعیت یکنواختی از مولکول‌های آنتی‌بادی و پلاسما سل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی این امکان را فراهم کرد که مولکول‌های آنتی‌بادی از لحاظ ساختاری مورد تجزیه قرار گیرند و هم‌چنین ژن‌های اختصاصی مولکول‌های آنتی‌بادی کلون شود. این پیشرفت موجب افزایش درک ما از سیستم ایمنی تطبیقی شد.

ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی

پروتئین‌های سرم یا پلاسما را براساس حلالیت آن‌ها به دو گروه آلبومین و گلوبولین دسته‌بندی می‌کنند. افزون بر این می‌توان از آن‌ها را براساس حرکت در میدان الکتریکی با روشی به نام الکتروفورز از یکدیگر جدا کرد. اغلب آنتی‌بادی‌های بدن در میدان الکتریکی در سومین گروه گلوبولین‌ها (گاما) قرار می‌گیرند، به‌همین دلیل برای این گروه، عنوان گاما گلوبولین را انتخاب کردند که سومین حرف الفبای یوانی است. نام رایج دیگر برای آنتی‌بادی با توجه به ایمنی‌زایی بخش گاما گلوبولینی، ایمونوگلوبولین (Ig)[4] می‌باشد. در این کتاب از واژه‌های ایمونوگلوبولین و آنتی‌بادی به‌جای یکدیگر استفاده می‌شود.

همه مولکول‌های آنتی‌بادی اساس ساختمانی یکسانی دارند اما براساس محل اتصال به آنتی‌ژن تنوع

1. Serum
2. Antiserum
3. Serology
4. Gamma globulins

قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهند. این تنوع برای قدرت آنتی‌بادی‌های متفاوت در اتصال به‌شمار زیادی از آنتی‌ژن‌ها با ساختارهای گوناگون محاسبه می‌شود. بیش از یک میلیون مولکول آنتی‌بادی در هر فرد وجود دارد (از نظر تئوری گنجینه آنتی‌بادی ممکن است بیش از 10^{11} نوع مختلف باشد). هر کدام از این مولکول‌های آنتی‌بادی در محل اتصال به آنتی‌ژن اختصاصی خود، توالی اسیدآمینه‌ای متفاوتی دارند. فعالیت‌های اجرایی و ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی معمول آنتی‌بادی‌ها به نواحی از آنتی‌بادی وابسته می‌باشد که به آنتی‌ژن متصل نمی‌شوند و تنوع کمی در گنجیه آنتی‌بادی دارند.

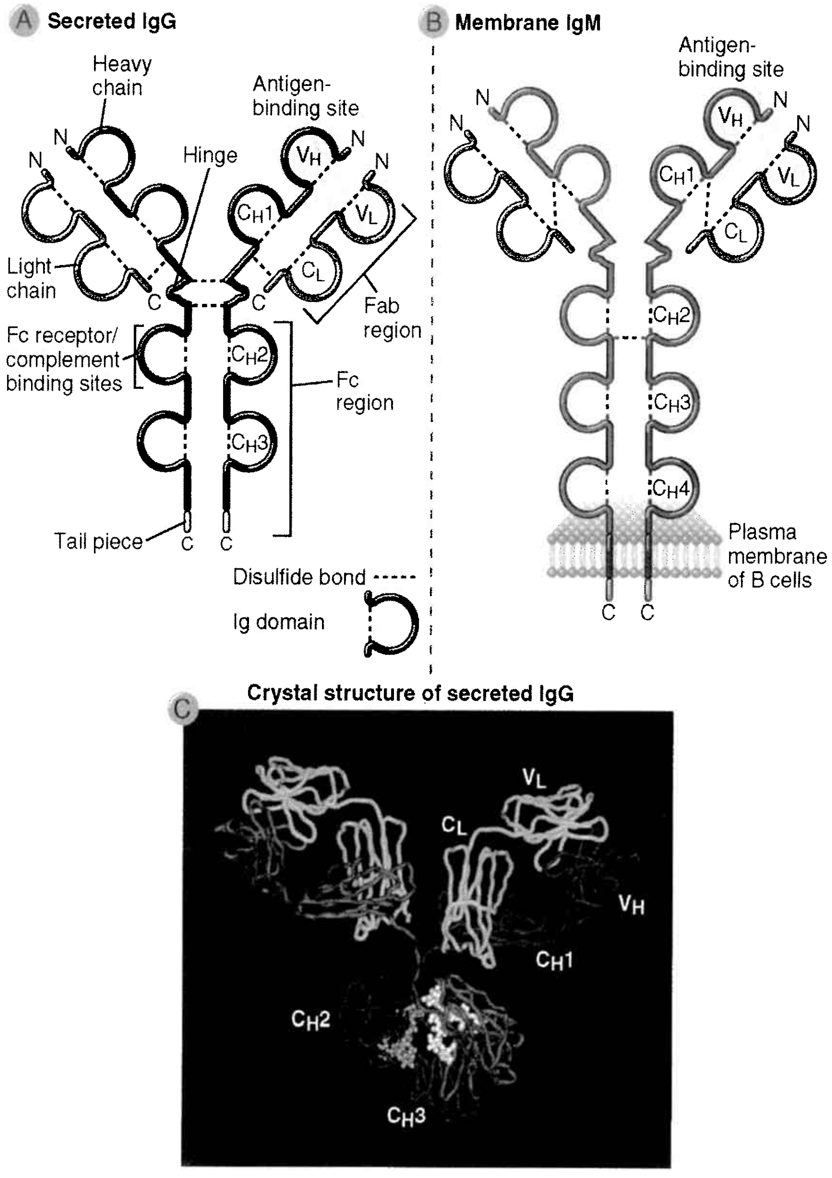
هر مولکول آنتی‌بادی دارای ساختار کلی قرینه شامل دو زنجیره سبک یکسان و دو زنجیره سنگین یکسان می‌باشد (شکل ۱-۵). هر دو نوع زنجیره‌های سبک و سنگین از الگویی از واحدهای تکرارشونده و همان ۱۱۰ اسیدآمینه‌ای هستند که هر کدام به‌طور مستقل با الگوی کروی شکل به نام دمین ایمونوگلوبولین (قلمرو ایمونوگلوبولینی)[1] چین خورده‌اند. دمین‌های ایمونوگلوبولینی هر کدام از دو لایه صفحه چین‌دار بتا تشکیل شده‌اند که هر لایه ۳ تا ۵ رشته پلی‌پپتیدی ناهمسو دارد (شکل ۲-۵). دو لایه مجاور صفحات β[2] یا یک پل دی‌سولفیدی مجاور یکدیگر قرار می‌گیرند. هم‌چنین هر کدام از صفحات بتا از طریق یک حلقه به صفحه کناری متصل شده است. در بعضی از این حلقه‌ها اسیدآمینه‌هایی وجود دارند که برای شناسایی آنتی‌ژن حایز اهمیت هستند و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

زنجیره‌های سبک و سنگین هر دو در پایانه آمینی دارای نواحی متغیر (V)[3] بوده که در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارند و در پایانه کربوکسیلی خود دارای نواحی ثابت (C)[4] بوده که در فعالیت‌های اجرایی نقش دارند. در زنجیره‌های سنگین ناحیه متغیر یک دمین ایمونوگلوبولینی دارد. در زنجیره‌های سبک هر کدام از نواحی متغیر یا ثابت فقط یک دمین ایمونوگلوبولینی دارند. علت نام‌گذاری نواحی متغیر وجود نواحی با توالی‌های اسید آمینه‌ای متفاوت در مولکول‌های مختلف آنتی‌بادی می‌باشد که شاخص خوبی برای تشخیص آنتی‌بادی‌های تولیدشده از کلون‌های متفاوت سلول B می‌باشد. ناحیه متغیر زنجیره سنگین (V_H) در مجاورت ناحیه متغیر زنجیره سبک (V_L) قرار می‌گیرد و با یکدیگر محل اتصال به آنتی‌ژن را شکل می‌دهند (بازگشت به شکل ۱-۵). از آن‌جا که ساختار پایه هر مولکول آنتی‌بادی دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین دارد، هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیه اتصال به آنتی‌ژن خواهد داشت. دمین‌های ناحیه ثابت از جایگاه اتصال به آنتی‌ژن فاصله دارند و در شناسایی آنتی‌ژن شرکت نمی‌کنند. این ناحیه از زنجیره‌های سنگین با مولکول‌های دیگر و سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی واکنش می‌دهند، بنابراین بیش‌تر کارکردهای زیستی آنتی‌بادی‌ها مربوط به این نواحی می‌باشد. افزون بر این، پایانه کربوکسیلی زنجیره‌های سنگین مشابه لنگری سبب پایداری آنتی‌بادی‌ها در غشای پلاسمایی لنفوسیت B می‌شود. نواحی ثابت زنجیره‌های سبک در فعالیت‌های اجرایی دخالتی ندارند و به غشای سلول B نیز به‌طور مستقیم وصل نیستند.

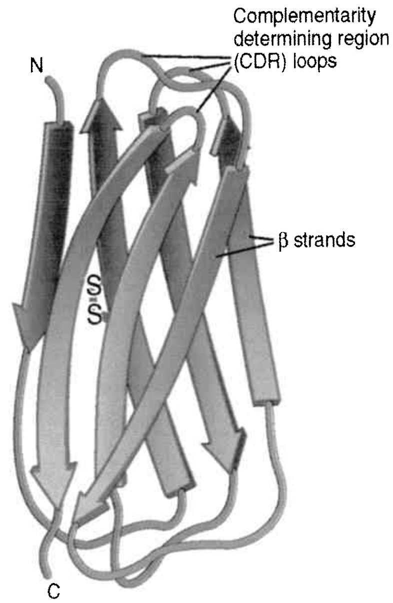
زنجیره‌های سبک و سنگین به‌طور کووالان با پیوندهای دی‌سولفیدی بین بنیان‌های سیستئین در پایانه کربوکسیلی زنجیره سبک و دمین C_H1 زنجیره سنگین به هم متصل می‌شوند. برهم‌کنش‌های غیرکووالان دمین‌های V_L و V_H و هم‌چنین دمین‌های C_L و C_H1 در اتصال زنجیره‌های سنگین و سبک به همدیگر نقش دارند. دو زنجیره سنگین در هر مولکول آنتی‌بادی از طریق پیوندهای دی سولفیدی به‌طور کووالان به یکدیگر متصل هستند. در مولکول‌های IgG سیستئین در نواحی C_H2 نزدیک به ناحیه‌ای به نام به لولا شکل می‌گیرند. در ایزوتایپ‌های دیگر پیوندهای دی‌سولفیدی ممکن است در موقعیت‌های دیگر ایجاد شوند. برهم‌کنش‌های غیرکووالان (به‌طور مثال بین سومین دمین C_H یا C_H3) نیز احتمال دارد که در جفت‌شدن زنجیره‌های سنگین نقش داشته باشند.

ارتباط بین زنجیره‌های مولکول‌های آنتی‌بادی و فعالیت نواحی مختلف آن‌ها نخستین بار از آزمایشاتی به‌دست آمد که در آن IgG خرگوش با آنزیم‌های پروتئولیتیک به قطعاتی با ویژگی‌های ساختاری و کارکردی مشخص شکسته شد. در مولکول‌های IgG ناحیه لولا حساس‌ترین منطقه به اثر آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشد که بین دمین‌های C_H1 و

1. Ig domain
2. β sheet
3. Variable region
4. Constant region



شکل ۱-۵. ساختار مولکول آنتی‌بادی. A. نمای شماتیک IgG ترشحی که جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از کنار هم قرار گرفتن دمین‌های V_L و V_H تشکیل می‌شوند. موقعیت جایگاه‌های اتصال کمپلمان و گیرنده Fc در نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین به‌طور تقریبی نشان داده شده است. **B.** نمای شماتیک مولکول IgM متصل به سطح غشا (غشایی) لنفوسیت B مولکول IgM دارای یک دمین C_H اضافی بیش‌تر از IgG می‌باشد. شکل غشایی آنتی‌بادی‌ها واجد بخش‌های درون غشایی و درون سیتوپلاسمی بوده که موجب لنگر انداختن مولکول در غشای پلاسمایی می‌شود. **C.** نمای ساختاری مولکول IgG انسان با کریستالوگرافی اشعه X، در این نمای نواری از مولکول IgG ترشحی، زنجیره‌های سنگین با رنگ آبی و قرمز و زنجیره‌های سبک با رنگ سبز و کربوهیدرات‌ها با رنگ خاکستری مشخص شده‌اند.



شکل ۲-۵. ساختار دمین ایمونوگلوبولینی. هر دمین از دو زنجیره β تشکیل شده است که به رنگ زرد و قرمز نشان داده شده است. برای تشکیل دو صفحه بتا با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. یک دمین C به‌طور شماتیک نشان داده شده که دارای سه و چهار زنجیره β در دو صفحه می‌باشد. قابل توجه است حلقه‌هایی که زنجیره‌های β را به هم وصل می‌کنند. گاهی اوقات در بعضی از صفحات بتا کنار هم قرار می‌گیرند اما بعضی از حلقه‌ها باعث ارتباط بین دو صفحه بتای متفاوت می‌شوند که باعث ایجاد دمین ایمونوگلوبولینی می‌شوند. سه حلقه در هر دمین متغیر در ایجاد نواحی اتصالی آنتی‌ژن شرکت دارند که نواحی تعیین مکمل (CDRs) نام دارند.

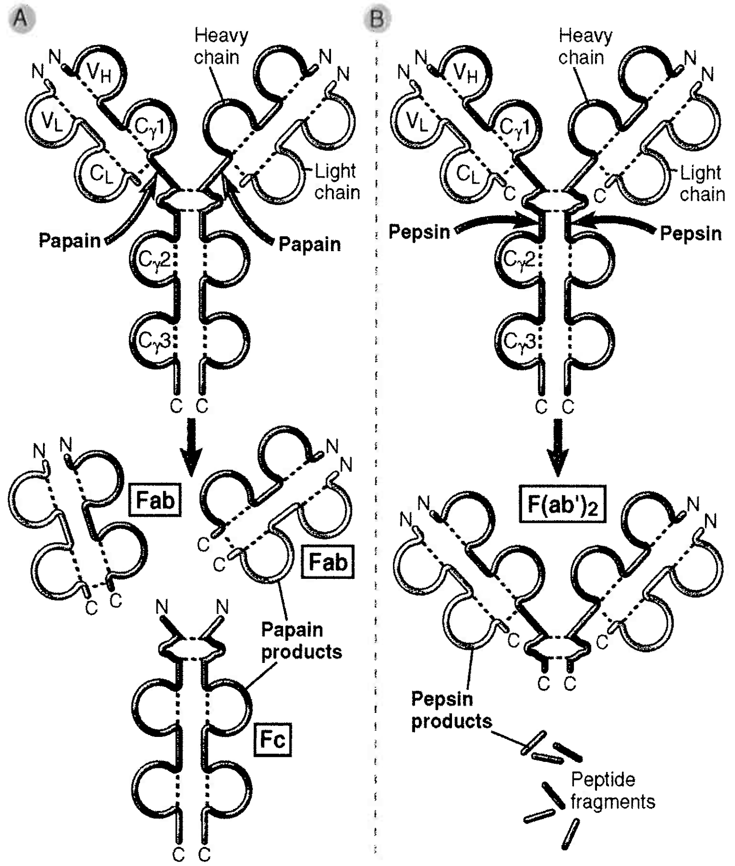
C_H2 زنجیره سنگین قرار گرفته است. اگر IgG خرگوش با آنزیم پاپائین در شرایط پروتئولیز محدود مجاور شود، آنزیم بر ناحیه لولا اثر می‌گذارد و IgG را به سه نقطه مجزا می‌شکند (شکل ۳A-۵). که دو قطعه آن مشابه هم می‌باشند. هر قطعه یک زنجیره سبک کامل (V_L و C_L) متصل به یک قطعه C_H-C_H1 از زنجیره سنگین دارد. این قطعات توانایی اتصال به آنتی‌ژن را که وظیفه دمین‌های V_L و V_H می‌باشد، حفظ می‌نمایند. به‌همین دلیل به این قطعات Fab[1] (قطعات متصل‌شونده به آنتی‌ژن) می‌گویند.

سومین قطعه از دو پپتید مشابه متصل به هم تشکیل شده است که با پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل می‌باشند و هر پپتید شامل دمین‌های C_H2 و C_H3 زنجیره سنگین می‌باشد. این قطعه‌های مولکول IgG به‌دلیل تمایل به مجتمع‌شدن و این‌که به‌صورت شبکه‌ای متبلور در می‌آیند، قطعه Fc[2] (کریستالی‌شدنی) نام دارند. اگر برای شکستن مولکول‌های IgG خرگوش از آنزیم پپسین (به جای پاپائین) استفاده شود، نتایج متفاوتی حاصل می‌شود. در شرایط کنترل‌شده آنتی‌بادی در پایانه کربوکسیلی ناحیه لوله می‌شکند و یک قطعه متصل‌شونده به آنتی‌ژن $(Fab')_2$ از مولکول‌های IgG همراه با ناحیه لوله و پیوندهای دی‌سولفیدی بین زنجیره‌های سالم می‌مانند (بازگشت به شکل ۳B-۵).

نتایج حاصل از پروتئولیز محدود IgG با آنزیم‌های پاپائین و پپسین را اغلب نمی‌توان به ایزوتایپ‌های دیگر و یا IgG گونه‌های دیگر به‌غیر از خرگوش تعمیم داد. بااین‌حال سازمان‌بندی پایه مولکول ایمونوگلوبولین که از آزمایشات پروتئولیز IgG خرگوش به‌دست آمد، برای همه مولکول‌های ایمونوگلوبولین حتی در دیگر ایزوتایپ‌ها مشترک است. در حقیقت این آزمایشات، نخستین مدرک برای اثبات این مطلب است که عمل شناسایی آنتی‌ژن و فعالیت‌های اجرایی در مولکول‌های آنتی‌بادی از نظر سازمان‌بندی فضایی جدا از هم می‌باشند.

بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی دارای ردیف‌های اسیدآمینه‌ای و ساختمان سوم پروتئینی به‌نسبت مشابهی هستند که ساختاری شبیه مولکول‌های ایمونوگلوبولین دارند. این پروتئین‌های متنوع که از کنار هم قرار گرفتن زنجیره‌های β با پیوندهای دی سولفیدی ایجاد شده‌اند. عضو ابرخانواده ایمونوگلوبولین[3] هستند. اعتقاد بر این است که همه ژن‌هایی که دمین‌های شبه ایمونوگلوبولینی این مولکول‌ها را رمز می‌کنند، از یک ژن اجدادی[4] مشترک به‌وجود آمده‌اند. دمین‌های شبه‌ایمونوگلوبولینی براساس نزدیکی و شباهت توالی شدن به دمین‌های IgC و IgV به انواع شبه C و شبه V دسته‌بندی می‌شوند. دمین‌های متغیر

1. Fragment, antigen binding
2. Fragment crystallizable
3. Ig superfamily
4. Ancestral



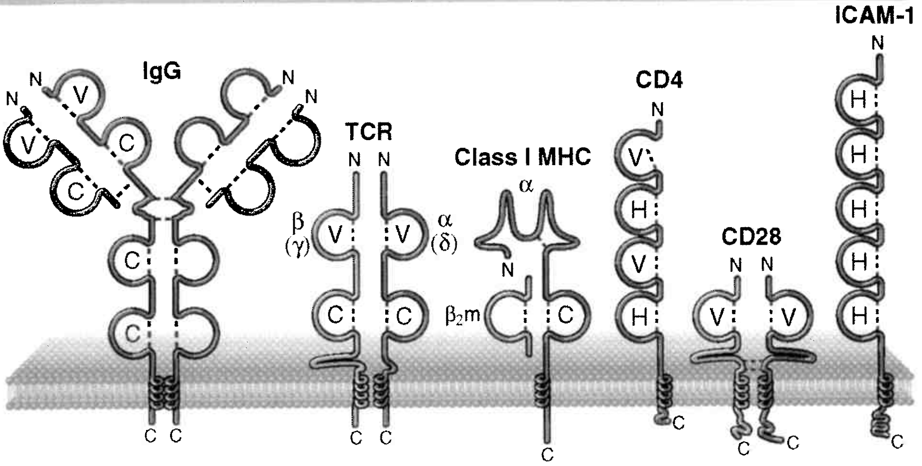
شکل ۳-۵. قطعه‌های پروتئولیتیک حاصل از مولکول‌های IgG. مولکول‌های IgG با آنزیم پاپائین (A) و پپسین (B). در جایگاه‌هایی که با پیکان نشان داده شده است شکسته می‌شوند. پاپائین هر مولکول IgG را به دو قطعه Fab و یک قطعه Fc (FcRs) تقسیم می‌کند، اما پپسین باعث ایجاد یک قطعه دوظرفیتی به نام F(ab´)2 می‌شود. ویژگی‌های ساختاری به‌دست آمده از پروتئولیز IgG خرگوش برای آنتی‌بادی‌های تمام گونه‌ها یکسان است.

در مقایسه با دمین‌های ثابت از پلی‌پپتیدهای بلندتری تشکیل شده‌اند و در ساختمان شبه‌ساندویچی ورقه‌های بتا یک جفت زنجیره بتای اضافی دارند. برخی از اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبولین در فصل ۳ (مانند مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال ICAM-1 و VCAM-1) و نیز در فصل ۴ (گیرنده‌های KIR مربوط به سلول‌های NK) شرح داده می‌شوند. نمونه‌هایی از اعضای رایج شبه‌ایمونوگلوبولینی در سیستم ایمنی در شکل ۴-۵ نشان داده شده است.

ویژگی‌های ساختاری نواحی متغیر آنتی‌بادی

بیش‌ترین تفاوت در ترتیب اسیدآمینه‌ها در آنتی‌بادی‌های مختلف مربوط به سه قطعه کوچک در نواحی متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک می‌باشد. این قطعات را نواحی بسیار متغیر[1] می‌نامند. این نواحی سه حلقه برآمده را شکل می‌دهند. این حلقه‌ها به رشته‌های صفحات بتای مجاور که دمین‌های متغیر پروتئین‌های زنجیره سنگین و سبک را می‌سازند، متصل هستند (شکل ۵-۵). هر یک از نواحی بسیار متغیر دارای حدود ۱۰ اسیدآمینه است که در بین توالی‌های ثابت داربست[2] ناحیه متغیر دمین ایمونوگلوبولینی جای می‌گیرند. در هر مولکول آنتی‌بادی سه ناحیه بسیار متغیر دمین V_L و سه ناحیه بسیار متغیر دمین V_H در کنار همدیگر قرار گرفته و سطح اتصال به آنتی‌ژن را شکل می‌دهند. حلقه‌های بسیار متغیر را می‌توان شبیه انگشتان در نظر گرفت که هر دمین متغیر آن

1. Hypervariable segments
2. Framework



شکل ۴-۵. نمونه‌هایی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی در سیستم ایمنی. مثال‌ها شامل: مولکول‌های IgG غشایی، گیرنده سلول T، مولکول MHC نوع I، کمک گیرنده سطح سلول‌های T، مولکول CD4، CD28، مولکول‌های کمک محرک بر سطح سلول‌های T، و مولکول چسبان ICAM-1.

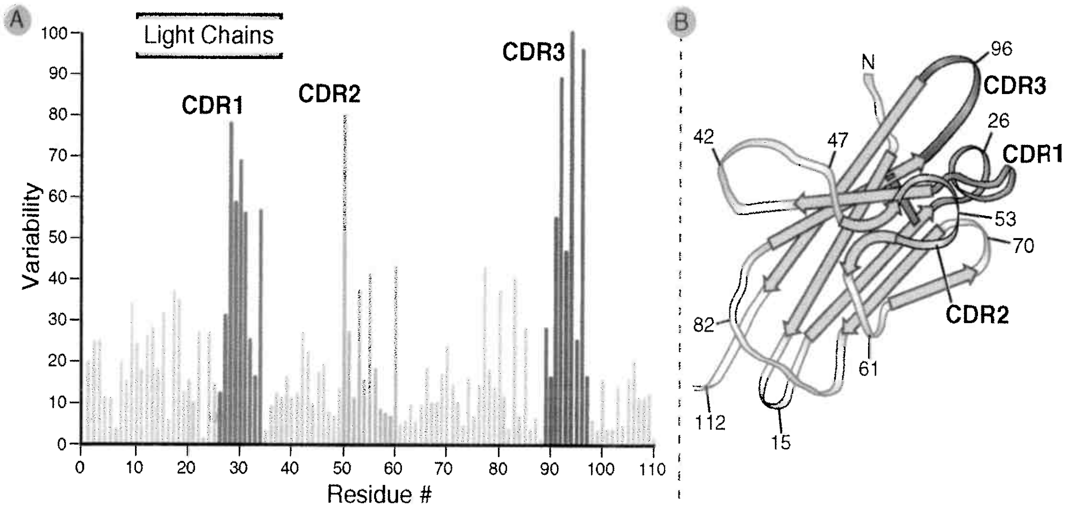
مانند یک انگشت برآمده است. بنابراین سه انگشت از زنجیره سنگین و سه انگشت از زنجیره سبک در کنار هم قرارگرفت و جایگاه اتصالی آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند (شکل ۶-۵). از آنجا که این توالی‌ها، سطحی ایجاد کرده که مکمل شکل فضایی سه‌بعدی هر آنتی‌ژن است به آن‌ها نواحی تعیین‌کننده مکمل[1] (CDRs) می‌گویند که در زنجیره سبک و سنگین از انتهای آمینی V_L یا V_H به ترتیب CDR1، CDR2 و CDR3 هستند. نواحی CDR3 از قطعات V_L و V_H متغیرترین CDRها می‌باشند. همان‌طور که در فصل هشتم خواهید خواند در مقایسه با CDR1 و CDR2 برای ایجاد تنوع در این ناحیه سازوکارهای ژنتیکی بیش‌تری به‌کار گرفته شده است. اختلاف توالی اسیدآمینه‌های قطعات CDR آنتی‌بادی‌های مختلف منجر به پدید آمدن ساختارهای متنوعی شده و موجب اختصاصی‌بودن آنتی‌بادی‌ها برای اتصال به آنتی‌ژن می‌گردد. توانایی چین‌خوردن ناحیه V و شکل‌گیری دمین ایمونوگلوبولینی را به‌طور عمده توالی اسیدآمینه‌های مناطق داربستی مجاور CDRها تعیین می‌کنند. محدودشدن تنوع به سه قطعه کوچک دلیل یکسان‌بودن ساختار پایه همه آنتی‌بادی‌ها برخلاف تنوع در اختصاصیت در میان آنتی‌بادی‌ها گوناگون می‌باشد.

اتصال مولکول‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن مربوط به فعالیت نواحی بسیار متغیر V_H و V_L است. آنالیز مجموعه مجموع آنتی‌ژن - آنتی‌بادی با روش کریستالوگرافی نشان می‌دهد که اسیدآمینه‌های نواحی بسیار متغیر، پیوندهای متعددی را با آنتی‌ژن‌ها برقرار می‌سازند (بازگشت به شکل ۶-۵). از آنجا که ردیف اسیدآمینه‌ای CDR3 از دو CDR دیگر متغیرتر است. این CDR بیش‌ترین اتصال را با آنتی‌ژن برقرار می‌کند. به‌هرحال اتصال به آنتی‌ژن فقط حاصل فعالیت CDRها نیست، بلکه احتمال دارد بنیان‌های اسیدآمینه‌ای نواحی داربستی نیز به آنتی‌ژن متصل شوند. افزون بر این در اتصال آنتی‌بادی به برخی از آنتی‌ژن‌ها احتمال دارد که یک CDR یا تعداد بیش‌تری از آن خارج از ناحیه تماس قرارگیرند و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت نداشته باشند.

ویژگی‌های ساختاری نواحی ثابت آنتی‌بادی

مولکول‌های آنتی‌بادی براساس تفاوت در ساختارهای نواحی ثابت زنجیره سنگین به نوع‌ها و زیرنوع‌های مختلف دسته‌بندی می‌شوند. به هر نوع از مولکول‌های

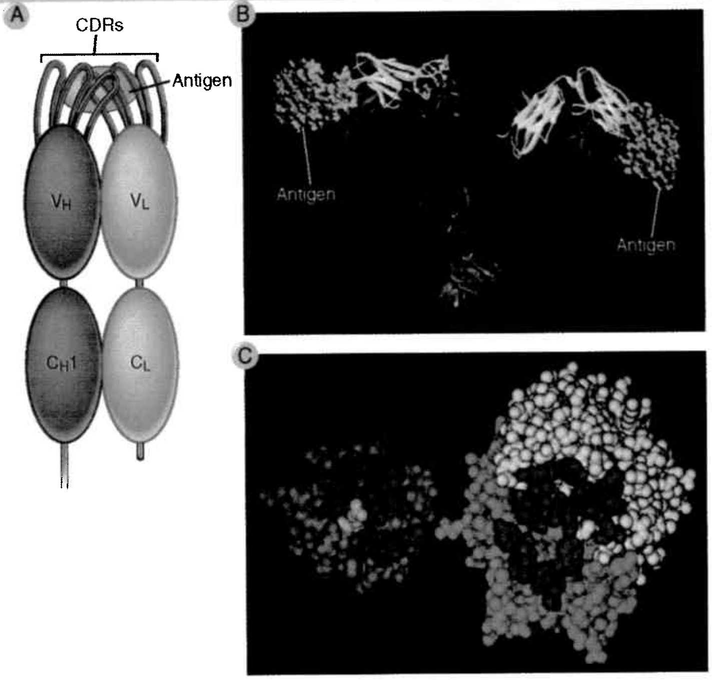
1. Complementary-determining regions



شکل ۵-۵. نواحی بسیار متغیر در مولکول‌های ایمونوگلوبولین. A. طرح (Kabat-Wu) از تنوع اسیدآمینه‌ای در مولکول‌های ایمونوگلوبولین هیستوگرام نمایانگر تنوع گسترده بوده که شامل تعداد تفاوت‌ها در هر بنیان اسیدآمینه‌ای در توالی‌های مستقل مختلف زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولینی می‌باشد. نمودار میزان تنوع هر بنیان مزبور در مقابل شماره بنیان از پایانه آمینی را نشان می‌دهد. متغیرترین اسیدآمینه‌ها در سه ناحیه بسیار متغیر به رنگ‌های آبی، زرد و قرمز به ترتیب CDR1، CDR2 و CDR3 قرار می‌گیرند. سه ناحیه بسیار متغیر در زنجیره سنگین نیز وجود دارند. **B.** نمای سه بعدی حلقه‌های بسیار متغیر CDR در دمین V زنجیره سبک. در ناحیه متغیر زنجیره سبک حلقه‌های CDR1، CDR2 و CDR3 به ترتیب به رنگ‌های آبی، زرد و قرمز نشان داده شده‌اند. این حلقه‌ها متناظر نواحی بسیار متغیر در طرح تنوع (الف) می‌باشند. نواحی بسیار متغیر در زنجیره سنگین نیز در سه حلقه قرار گرفته‌اند اما در شکل نشان داده نشده‌اند. همه ۶ حلقه نواحی بسیار متغیر در مولکول آنتی‌بادی در کنار همدیگر قرار می‌گیرند و سطح اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند (بازگشت به شکل ۶-۵).

آنتی‌بادی ایزوتایپ[1] گفته می‌شود که با حروف IgA، IgE، IgG و IgM نشان داده می‌شوند (جدول۲-۵). در انسان ایزوتایپ‌های IgA و IgG به زیر نوع‌ها یا زیرگروه‌های مرتبط و شبیه به هم به نام‌های IgA1، IgA2، IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 تقسیم‌بندی می‌شوند (در موش که برای مطالعه پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌شود نیز ایزوتایپ‌های مولکول IgG متفاوت است و به زیرنوع‌های IgG1، IgG2a، IgG2b IgG3 تقسیم می‌شود. برخی از نژادهای موش مثل نژاد C57BL/6 ژن مورد نیاز برای IgG2a را ندارد اما ایزوتایپ مرتبط با آن به نام IgG2c را دارد). نواحی ثابت زنجیره سنگین همه مولکول‌های آنتی‌بادی که متعلق به یک ایزوتایپ یا زیرگروه هستند دارای نواحی اسیدآمینه‌ای مشترک می‌باشند. این توالی‌ها در ایزوتایپ‌ها یا زیرگروه‌های دیگر متفاوت است. زنجیره‌های سنگین با حروف الفبای یونانی که معرف ایزوتایپ آنتی‌بادی است مشخص می‌شوند. برای نمونه، برای زنجیره سنگین IgA1 از حرف $\alpha1$، IgA2 از $\alpha2$، IgD از حرف δ، IgE از حرف ε، IgG1 از حرف $\gamma1$، IgG2 از حرف $\gamma2$، IgG3 از حرف $\gamma3$ IgG4 از حرف $\gamma4$ و برای IgM از حرف μ استفاده می‌شود. در انسان نواحی ثابت آنتی‌بادی‌های IgM و IgE چهار دمین (بازگشت به شکل ۱-۵) و آنتی‌بادی‌های IgG، IgA و IgD سه دمین دارند. این دمین‌ها را با حروف C_H نمایش می‌دهند که به ترتیب از پایانه آمینی به سمت پایانه کربوکسیلی شماره‌گذاری

1. Isotype



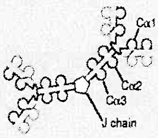
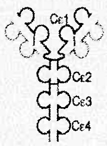
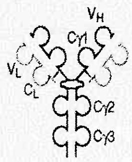
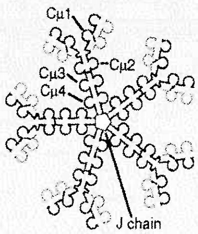
شکل ۶-۵. اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی. A. شکل شماتیک نواحی تعیین‌کننده مکلمل (CDRs) که محل اتصال به آنتی‌ژن را ایجاد کرده‌اند. CDR ها از زنجیره سنگین و زنجیره سبک حلقه‌ها هستند که از دمین‌های V ایمونوگلوبولین بیرون زده‌اند و در ترکیب با همدیگر نواحی اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. **B.** این شکل که مربوط به اتصال آنتی‌ژن پروتئینی کروی (لیزوزیم تخم‌مرغ) به مولکول آنتی‌بادی است. نشان می‌دهد که چگونه جایگاه اتصال به آنتی‌ژن می‌تواند با ماکرومولکول‌های محلول در شکل طبیعی (چین‌خورده) خود سازگار گردد. زنجیره‌های سنگین آنتی‌بادی قرمز رنگ زنجیره‌های سبک زردرنگ و آنتی‌ژن، آبی رنگ می‌باشد. **C.** نمایی از برهم‌کنش سطوح لیزوزیم تخم‌مرغ (سبز رنگ) و قطعه Fab از آنتی‌بادی مونوکلونال ضدلیزوزیم تخم‌مرغ (V_H بی‌رنگ و V_L زردرنگ) نشان داده شده است. بنیان‌هایی از لیزوزیم تخم‌مرغ که با قطعه Fab برهم‌کنش داده‌اند به رنگ قرمز می‌باشد. بنیان گلوتامین در لیزوزیم (قرمز رنگ) که حایز اهمیت می‌باشد، در درون شیار آنتی‌بادی قرار گرفته است.

می‌شوند (به‌طور مثال C_H1، C_H2 و غیره). در هر ایزوتایپ این نواحی را به‌صورت مشخص‌تر (برای نمونه $C\gamma1$، $C\gamma2$ در IgG) نشان می‌دهند.

ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های آنتی‌بادی‌های مختلف کارهای اجرایی متفاوتی انجام می‌دهند. زیرا اغلب فعالیت‌های اجرایی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها در اثر اتصال نواحی ثابت (C) زنجیره سنگین به گیرنده‌های Fc بر سطح سلول‌های مختلف نظیر بیگانه‌خوارها، سلول‌های NK و ماست‌سل‌ها و یا به پروتئین‌های پلاسما مانند پروتئین‌های کمپلمان انجام می‌گیرد. تفاوت ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های آنتی‌بادی‌ها مربوط به تفاوت اسیدآمینه‌های نواحی ثابت است. به همین دلیل اعمال زیستی آن‌ها نیز متفاوت است. فعالیت‌های زیستی هر کدام از ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی در جدول ۲-۵ ذکر شده‌اند. جزئیات بیش‌تری در این مورد در این فصل و فصل سیزدهم بیان خواهد شد.

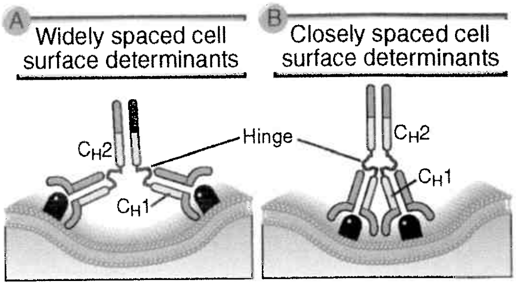
مولکول‌های آنتی‌بادی انعطاف‌پذیرند و این ویژگی آن‌ها باعث توانایی اتصال آن‌ها به آنتی‌ژن در فواصل مختلف می‌شود. هر مولکول ایمونوگلوبولین حداقل دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین دارد، در نتیجه هر مولکول حداقل در جایگاه اتصال به آنتی‌ژن خواهد داشت. هر یک از این جایگاه‌ها از یک زوج دمین V_L و V_H به‌وجود آمده‌اند. بسیاری از مولکول‌های ایمونوگلوبولین

جدول ۲-۵. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی انسانی

ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی	زیرگروه‌ها (زنجیرهٔ H)	غلظت سرمی (mg/mL)	نیمه‌عمر سرمی (روز)	شکل ترشحی		فعالیت‌ها
IgA	IgA1,2 (α_2 یا α_1)	۳/۵	۶	IgA (دایمر) مونومر، دایمر، تریمر		ایمنی مخاطی
IgD	ندارد (δ)	ناچیز	۳	مونومر		گیرنده آنتی‌ژنی سلول B مبتدی
IgE	ندارد (ε)	۰/۰۵	۲	مونومر		دفاع در مقابل انگل‌های کرمی، ازدیاد حساسیت زودرس
IgG	($\gamma1,\gamma2,\gamma3,\gamma4$) IgG1-4	۱۳/۵	۲۳	مونومر		اپسونیزاسیون، فعال‌کردن کمپلمان، سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی، ایمنی نوزادی، مهار فیدبکی سلول‌های B
IgM	ندارد (μ)	۱/۵	۵	پنتامر		گیرنده آنتی‌ژنی سلول B مبتدی (شکل مونومر)، فعال کردن کمپلمان

می‌توانند موقعیت دو جایگاه خود را به گونه‌ای تنظیم کنند که به دو مولکول آنتی‌ژن موجود در یک سطح (به‌طور مثال سلول) به‌طور هم‌زمان با هر دو جایگاه اختصاصی متصل شوند (شکل ۷-۵). این انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی بیش‌تر مربوط به ناحیه لولا می‌باشد. ناحیه لولهٔ[1] در برخی از ایزوتایپ‌ها در حد فاصل دمین‌های CH2 و CH2 قرار دارد. طول ناحیه لولا در ایزوتایپ‌های مختلف از حدود ۱۰ تا ۶۰ اسیدآمینه متفاوت است. به‌نظر می‌رسد قسمت‌هایی از توالی حالتی انعطاف‌پذیر داشته که سبب تحریک مولکولی قابل توجهی بین دمین‌های C_H1 و C_H2 می‌شوند. برخی از تفاوت‌های اصلی بین نواحی ثابت زیرنوع‌های IgG در ناحیه لولا متمرکز است. همین امر موجب تفاوت‌های کلی در شکل زیرگروه‌های IgG می‌شود. افزون بر این، انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی، سبب توانایی چرخش هر دمین V_H نسبت به دمین C_H1 می‌شود.

1. Hinge region



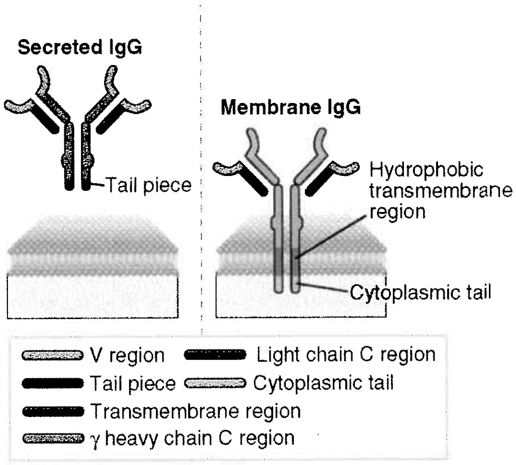
شکل ۷-۵. انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی هر دو جایگاه اتصالی به آنتی‌ژن در هر مولکول ایمونوگلوبولین قادرند به‌طور هم‌زمان به دو شاخص آنتی‌ژنی جدا از هم با فواصل مختلف متصل شوند. در شکل (A) هر مولکول ایمونوگلوبولین به دو شاخص دور از هم در سطح سلول متصل شده است. در شکل (B) همان آنتی‌بادی به دو شاخص نزدیک به هم اتصال یافته است. این انعطاف‌پذیری به‌دلیل وجود ناحیه لولا می‌باشد که بین دمین‌های C_H1 و C_H2 قرار گرفته است. لولا باعث تحرک جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن به‌طور مستقل از دیگر نواحی می‌شود.

زنجیره‌های سبک نیز دو نوع یا ایزوتایپ دارند که کاپا (κ) و لامبدا (λ) نامیده می‌شوند. این دو زنجیره سبک با نواحی ثابت پایانه کربوکسیلی (C) از یکدیگر قابل تشخیص هستند. هر مولکول آنتی‌بادی دو زنجیره سبک کاپا و یا دو زنجیره سبک لامبدا به‌طور کامل مشابه دارد. در انسان حدود ۶۰ درصد مولکول‌های آنتی‌بادی دارای زنجیره سبک کاپا و ۴۰ درصد دارای زنجیره سبک لامبدا هستند. تغییر قابل توجه این نسبت در زمان بروز تومورهای مونوکلونال سلول B ایجاد می‌شود. این رده‌های توموری، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که دارای زنجیره سبک یکسانی هستند. بنابراین با تعیین نسبت تغییریافته سلول‌های حامل زنجیره کاپا به سلول‌های حامل زنجیره لامبدا احتمال دارد بتوان به تشخیص لنفوماهای سلول B کمک کرد. در موش تعداد آنتی‌بادی‌های دارای زنجیره کاپا حدود ۱۰ برابر تعداد آنتی‌بادی‌های حاوی زنجیره لامبدا می‌باشد. برخلاف ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین هیچ اختلاف شناخته شده‌ای در کارکرد این آنتی‌بادی‌ها دارای کاپا یا لامبدا مشاهده نمی‌شود.

تفاوت آنتی‌بادی‌ها در هر دو نوع ترشحی و متصل به غشا، مربوط به توالی اسیدآمینه‌ای پایانه کربوکسیلی ناحیه C زنجیره سنگین می‌باشد. در انواع ترشحی که در خون یا دیگر مایعات خارج سلولی یافت می‌شوند. بخش پایانه کربوکسیلی آب‌دوست می‌باشد. شکل غشایی آنتی‌بادی دارای پایانه کربوکسیلی کشیده است که حاوی یک مارپیچ آلفای درون غشایی آب‌گریز و یک توالی اسیدآمینه‌ای با بار الکتریکی مثبت در درون سیتوپلاسم و نزدیک غشا می‌باشد. این اسیدهای آمینه با بار مثبت به قسمت سرگروه‌های فسفات لایه درونی غشا پلاسمایی که بار منفی دارند متصل می‌شوند و به لنگراندازی این پروتئین‌ها در غشا پلاسمایی کمک می‌کنند (شکل ۸-۵). در مولکول‌های IgM و IgD غشایی، بخش سیتوپلاسمی زنجیره سنگین کوتاه است و فقط به اندازه سه بنیان اسیدآمینه طول دارد. در مولکول‌های IgG و IgM غشایی این قطعه بلندتر است و تا ۳۰ بنیان اسیدآمینه طول دارد.

IgG و IgE ترشحی و همه مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی بدون توجه به نوع ایزوتایپ و با در نظر گرفتن ساختار پایه آنتی‌بادی‌ها، تک واحدی می‌باشند (برای نمونه، دارای دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک هستند). اما انواع ترشحی IgM و IgA مجموعه چندواحدی می‌باشند که دو یا بیش‌تر از دو واحد ساختمانی آنتی‌بادی چهار زنجیره‌ای دارند که به‌صورت کووالان به یکدیگر متصل شده‌اند. IgM ممکن است به‌صورت پنج واحدی و شش واحدی ترشح شود. درحالی‌که IgA ترشح می‌شود. این آنتی‌بادی‌های چندواحدی با برهم‌کنش نواحی خاصی موسوم به قطعه‌های دمی که در پایانه کربوکسیلی زنجیره‌های آلفا (α) و مو (μ) قرار دارند، ایجاد می‌گردند (بازگشت به جدول ۲-۵). مولکول‌های چندواحدی IgM و IgA هم‌چنین دارای نوعی پپتید ۱۵ کیلودالتونی با نام زنجیره پیونددهنده[1] (J) (اتصالی) هستند که با پیوند دی‌سولفیدی به قطعات دمی وصل می‌شود و موجب پایداری مجموعه چندواحدی و انتقال آن‌ها از عرض سلول‌های اپی‌تلیال از سطح پایه به سطح مجرا می‌گردد. هم‌چنانکه بعدها خواهیم

1. Joining chain



شکل ۸-۵. انواع غشایی و ترشحی زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین. انواع غشایی زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین، اما نه انواع ترشحی، حاوی نواحی درون غشایی شامل بنیان‌های اسیدآمینه‌ای آب‌گریز و دمین‌های سیتوپلاسمی می‌باشند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای در انواع ایزوتایپ‌های مختلف متفاوت است. بخش سیتوپلاسمی نوع غشایی زنجیره مو (μ) حاوی فقط ۳ بنیان اسیدآمینه‌ای است. درحالی‌که ناحیه سیتوپلاسمی زنجیره‌های سنگین IgG حاوی ۲۰ تا ۳۰ بنیان اسیدآمینه‌ای است. ساختار انواع ترشحی آنتی‌بادی‌ها با قطعات دمی در پایانه کربوکسیلی به انتها می‌رسد که این قطعه دمی در میان ایزوتایپ‌های مختلف متفاوت است. زنجیره μ دارای قطعه دمی بلند (با ۲۱ بنیان) بوده که در تشکیل پنتامر شرکت دارد، درحالی‌که که IgG ها دارای قطعه دمی کوتاه (با ۳ بنیان) می‌باشند.

دید، اشکال چندواحدی آنتی‌بادی‌ها با میل ترکیبی تام بیش‌تری نسبت به آنتی‌بادی‌های تک ظرفیتی متصل می‌شوند، این شرایط حتی اگر هر دو نوع آنتی‌بادی دارای Fab ها می‌باشند که به‌صورت جداگانه و به اندازه یکدیگر به آنتی‌ژن متصل شوند، نیز برقرار است.

آنتی‌بادی‌های گونه‌های مختلف در نواحی ثابت (C) و نواحی داربستی قطعات متغیر (V) با یکدیگر تفاوت دارند. بنابراین زمانی که مولکول‌های ایمونوگلوبولین یک گونه به گونه دیگر تزریق شود (برای نمونه، آنتی‌بادی‌های موجود در سرم اسب یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی به انسان تزریق شوند) سیستم ایمنی گیرنده واکنش داده و به‌طور عمده در مقابل نواحی ثابت ایمونوگلوبولین‌های تزریق شده تولید آنتی‌بادی می‌نمایند. این پاسخ در بیش‌تر موارد باعث ایجاد بیماری می‌گردد که بیماری سرم[1] نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۱۹) و بدین روش باعث ایجاد محدودیت درمان افراد با آنتی‌بادی‌های تولیدشده با دیگر گونه‌ها می‌شود. تلاش‌های زیادی برای غلبه بر این مشکل با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال صورت گرفته است که در ادامه با جزئیات بیش‌تر توضیح داده می‌شود.

تفاوت‌های جزیی حتی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف جزیی حتی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف از یک گونه نیز وجود دارد که نشان‌دهنده وجود پلی‌مورفیسم‌های ارثی در نواحی ژنی رمزکننده زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد. در این ارتباط زمانی که بتوان یک ژن پلی‌مورف را در بعضی از افراد یک گونه با آنتی‌بادی شناسایی نمود. هر یک از اشکال ژن مزبور آلوتایپ[2] خوانده می‌شود و آنتی‌بادی که این شاخص آلوتایپی را شناسایی می‌کند، آنتی‌بادی آنتی‌آلوتایپ خوانده می‌شود. اختلاف بین نواحی متغیر مولکول‌های آنتی‌بادی در نواحی CDR بوده و تشکیل‌دهنده ایدیوتایپ[3] آنتی‌بادی‌ها می‌باشد. این آنتی‌بادی که نواحی CDR آنتی‌بادی دیگری را شناسایی می‌کند. آنتی‌بادی ضدایدیوتایپ خوانده می‌شود. نظریه جالبی وجود دارد که عنوان می‌کند افراد آنتی‌بادی‌های ضدایدیوتایپ خودی را تولید می‌کنند تا باعث کنترل پاسخ‌های ایمنی شود. البته شواهد کمی برای اثبات اهمیت اثر این سازوکار در تنظیم ایمنی وجود دارد.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

تومور پلاسماسل‌ها (میلوما یا پلاسماسیتوما) مونوکلونال می‌باشد. بنابراین آنتی‌بادی که ایجاد می‌کنند بر ضد یک آنتی‌ژن، اختصاصیت دارد. در بیش‌تر موارد اختصاصی بودن آنتی‌باید مشتق از تومور شناخته نمی‌شود. بنابراین

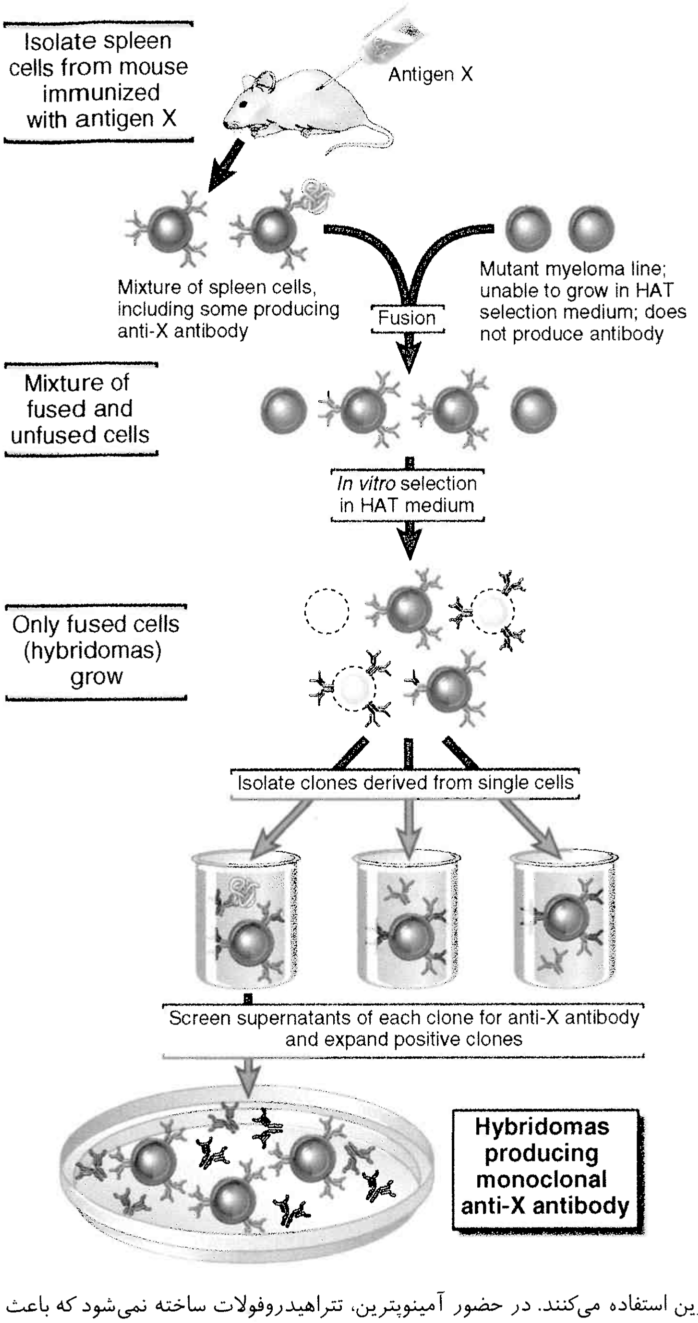
1. Serum sickness
2. Allotype
3. Idiotype

آنتی‌بادی مورد نظر را نمی‌توان برای شناسایی و یا اتصال به مولکول مورد نظر به کار برد. به‌هرحال با کشف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تولید شده از سلول‌های توموری این فکر حاصل شد که می‌توان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد نیاز را از طریق نامیراکردن سلول‌های اختصاصی تولیدکننده آنتی‌بادی به‌دست آورد که این سلول‌ها را از طریق ایمنی‌زایی حیوانات با آنتی‌ژن مورد نظر به‌دست می‌آورند. جورج کهلر[1] و سزار میلشتین[2] تکنیک انجام این کار را در سال ۱۹۷۵ ابداع کردند که یکی از باارزش‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه پژوهش‌ها علمی و علوم بالینی می‌باشد. اصول این تکنیک بر پایه ادغام سلول‌های B حیوانات ایمن‌شده (به‌طور عمده موش) با رده سلول میلومایی می‌باشد که در نهایت سلول‌ها تحت شرایطی کشت داده می‌شوند که سلول‌های ادغام‌نشده طبیعی و توموری توانند رشد کنند (شکل ۹-۵). سلول‌های ادغام‌شده که تکثیر می‌یابند هیبریدوما خوانده می‌شوند. هر هیبریدوما فقط یک نوع ایمونوگلوبولین تولید می‌کند. آنتی‌بادی تولیدشده با هر کلون از سلول‌های هیبریدوما برای اتصال به آنتی‌ژن مورد نظر غربال‌گری می‌شود و در نهایت تک‌کلونی که آنتی‌ژن مورد نظر را شناسایی می‌کند، انتخاب شده و تکثیر می‌یابد. محصول این کلون اختصاصی آنتی‌بادی مونوکلونال[3] (تک‌دودمانی) است که هر کدام برای یک اپی‌توپ مشخص روی یک آنتی‌ژن که حیوان در برابر آن ایمن شده و با آن می‌توان کلون‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی نامیرا را شناسایی نمود، اختصاصیت دارد.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربردهای گسترده‌ای در پژوهش‌ها، تشخیص‌های پزشکی و درمان دارند. برخی از کاربردهای معمول آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در ادامه آمده است.

- ***شناسایی شاخص‌های منحصر به فرد برخی از انواع رده‌های سلولی.*** اساس دسته‌بندی جدید لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها براساس شناسایی جمعیت‌های اختصاصی سلول‌ها با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها برای مشخص کردن خوشه تمایزی[4] (CD) انواع سلول‌ها به‌کار می‌رود (بازگشت به فصل ۲).
- ***تشخیص ایمنی.*** تشخیص بسیاری از عفونت‌ها و بیماری‌های سیستمیک، براساس آشکارسازی آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی گردشی یا موجود در بافت‌ها با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و با استفاده از تکنیک‌های سنجش ایمنی می‌باشد (پیوست IV).
- ***شناسایی تومور.*** آنتی‌بادی‌های اختصاصی مونوکلونال نشان‌دار برای پروتئین‌های سلولی به‌کار می‌روند که به کمک آن‌ها می‌توان بافت منبع تومورها را با رنگ‌آمیزی برش‌های بافتی تومورها، مشخص کرد.
- ***درمان.*** پیشرفت‌ها در پژوهش‌های پزشکی منجر به شناسایی سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌ها شده است. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌علت اختصاصی بودن زیادی که دارند به‌عنوان ابزاری برای هدف‌گیری این سلول‌ها و مولکول‌ها به‌کار می‌روند. امروزه بسیاری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای درمان به‌کار می‌روند (جدول ۳-۵). برخی از این موارد عبارتند از: استفاده از آنتی‌بادی‌ها بر ضد عامل نکروزدهنده تومور (TNF) در درمان آرتریت روماتوئید آنتی‌بادی‌های ضد CD26 برای درمان لوسمی‌های سلول B، آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده عامل رشد اپیدرمی نوع ۲ در بیماران با سرطان پستان، آنتی‌بادی‌های ضدعامل رشد اندوتلیالی رگی (یک سایتوکاین که رگ‌زایی را افزایش می‌دهد) در بیماران مبتلا به سرطان کولون و غیره.
- ***بررسی فعالیت مولکول‌های سطحی و یا ترشحی سلول.*** در پژوهش‌های ایمنی‌شناسی برای تعیین عمل مولکول‌های سطحی سلول از آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که با اتصال به مولکول‌ها موجب تحریک یامهار فعالیت سلولی می‌گردند، استفاده می‌شود. هم‌چنین آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سایتوکاین‌ها را خنثی سازند، به‌طور معمول از آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص حضور این هورمون‌های پروتئینی و نقش عملی آن‌ها در بدن (in vivo) و شرایط آزمایشگاه (in vitro) نیز بهره می‌برند.

1. Georges Kohler 2. Cesar Milstein
3. Monoclonal antibody
4. Cluster of differentiation (CD)



شکل ۹-۵. تولید آنتی‌بادی مونوکلونال در این فرآیند سلول‌های طحال موش‌هایی که با آنتی‌ژن مشخصی یا مخلوطی از آنتی‌ژن‌ها ایمن شده‌اند با سلول‌ها رده میلوما که از نظر آنزیمی نقص دارند، ادغام می‌شوند. این عمل با مواد شیمیایی مثل پلی‌اتیلن گلیکول صورت می‌گیرد و باعث ادغام غشای پلاسمایی سلول‌ها شده که سلول‌های هیبریدی تشکیل می‌شوند که بسیاری از کروموزوم‌های سلول‌های ادغام‌شده را دارند. سلول‌های میلومایی به این دلیل انتخاب می‌شوند که ایمونوگلوبولین‌ها را ترشح نمی‌کنند. سپس سلول‌های هیبریدی در محلولی قرار می‌گیرند که به سلول‌های نامیرا اجازه رشد می‌دهد. این سلول‌های هیبریدی رشد می‌کنند و از لحاظ تولید آنتی‌بادی مورد نظر بررسی می‌شوند. محلول مورد نظر حاوی هیپوگزانتین، آمینوپترین و تیمیدین می‌باشد و محیط HAT خوانده می‌شود. دو روش برای سنتز پورین در اکثر سلول‌ها وجود دارد. مسیر تازه‌ساز (denovo) که نیازمند تتراهیدروفولات می‌باشد و مسیر بازیافت (Salvage) که از آنزیم هیپوگزانتین ـ گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) استفاده می‌کند، سلول‌های میلومایی که فاقد HGPRT می‌باشند به‌عنوان شریک ادغام به‌کار می‌روند و این سلول‌ها به‌طور معمول برای زنده ماندن از مسیر دنوو برای سنتز پورین استفاده می‌کنند. در حضور آمینوپترین، تتراهیدروفولات ساخته نمی‌شود که باعث ایجاد نقص در مسیر معمول سنتز پورین شده و هم‌چنین نقص اختصاصی در سنتز بیولوژیک پیریمیدن در سنتز TMP از dUMP می‌باشد. سلول‌های هیبریدی، HGPRT را از سلول‌های طحال دریافت می‌کنند و توانایی کنترل تکثیر سلول‌های میلومایی را دارند. اگر این سلول‌ها هیپوگزانتین و تیمیدین دریافت کنند می‌توانند در غیاب تتراهیدروفولات DNA تولید کنند. در آخر فقط سلول‌های هیبریدی می‌توانند در محیط HAT زنده بمانند.

جدول ۳-۵ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده شده در بالین

هدف	اثر	بیماری‌ها
بیماری‌های التهابی (ایمونولوژیک)		
اینتگرین‌های $\alpha 4$	مهار خروج سلول‌های ایمنی از خون به روده و VNS	بیماری کرون و MS
BAFF	مهار بقای سلول B	SLE
CD3	تخلیه سلول‌های T	پیوند
CD11a	مهار مهاجرت سلول‌های التهابی	پسوریازیس
CD20	تخلیه سلول‌های B	لنفومای سلول B، آرتریت روماتوئید، MS و دیگر بیماری‌های التهابی
CD25 (IL-2Rα)	مهار کارکرد سلول T	پیوند
IgE	مهار کارکرد IgE	آسم مرتبط با آلرژی
گیرنده IL-6	مهار التهاب	آرتریت روماتوئید
TNF	مهار التهاب	آرتریت روماتوئید، کرون و پسوریازیس
سرطان		
CD30	تخلیه لنفوسیت‌ها	لنفومای سلول بزرگ آناپلاستیک و لنفومای هوجکین
CD33	تخلیه سلول‌های میلوئید، فعال‌شدن پیام‌های مهاری در سلول‌های میلوئید	لوکمی میلوئید حاد
CD52	تخلیه لنفوسیت‌ها	لوکمی لنفوسیتی مزمن
CTLA-4	فعال شدن سلول‌های T	ملانوما
EGFR	جلوگیری از رشد سلول‌های توموری اپی‌تلیال	سرطان‌های کولورکتال، ریه و سر و گردن
HER2/Neu	جلوگیری از پیام‌رسانی EGF، تخلیه سلول‌های توموری	سرطان پستان
PD-1	فعال‌شدن سلول‌های T اجرایی	ملانوما، کارسینومای سلول کلیوی، دیگر تومورها
PD-L1	فعال شدن سلول‌های T اجرایی	ملانوما، کارسینومای سلول کلیوی، دیگر تومورها
VEGF	مهار آنژیوژنز تومور	سرطان پستان، کولون و دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن
CD20 (بازگشت به بالا)	مهار آنژیوژنز تومور	سرطان پستان، کولون و دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن
دیگر بیماری‌ها		
C5	مهار لیز با میانجی‌گری کمپلمان	هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)، سندرم اورمی همولیتیک آتیپیک
گلیکوپروتئین IIb/IIIa	مهار تجمع پلاکتی	بیماری‌های قلبی ـ عروقی
لیگاند RANK	مهار پیام‌رسانی	پوکی استخوان پس از یائسگی، متاستاز تومورهای سفت به استخوان
پروتئین RSV F	مهار ورود ویروس	عفونت ویروس سینسیشیال تنفسی

یکی از محدودیت‌های استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان این است که این آنتی‌بادی‌ها با ایمن کردن موش به آسانی تولید می‌شوند، اما بیماران تحت درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی احتمال دارد که آنتی‌بادی‌هایی بر ضد ایمونوگلوبولین موش به نام آنتی‌بادی ضدموشی انسانی[1] (HAMA) تولید نمایند. این آنتی‌بادی‌های ضدایمونوگلوبولین، سبب حذف

1. Haman anti-mouse antibody

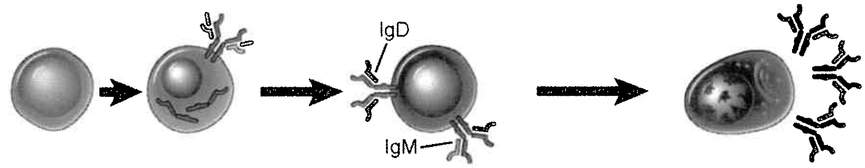
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تزریق‌شده می‌شوند و بیماری سرم را پدید می‌آورند. برای گسترش استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تکنیک‌های مهندسی ژنتیک به‌کار گرفته شده‌اند. DNAهای مکمل[1] (cDNA) که رمزکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند، از سلول‌های هیبریدوما جدا شده و این ژن‌ها می‌توانند در محیط آزمایشگاه به‌کار روند. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد فقط بخش‌های کوچکی از مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و دیگر بخش‌ها، داربست، مولکول را تشکیل می‌دهند. این نوع سازمان‌بندی ساختاری در مولکول آنتی‌بادی به ما امکان می‌دهد که برای ایجاد ژن دورگه[2]، قطعه‌های DNA رمزکننده نواحی اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی را به cDNA ناحیه Fc پروتئین (آنتی‌بادی) میلومایی انسان «متصل» نمایند. وقتی محصول این ژن که پروتئینی دورگه است در سلول تولید می‌گردد، اختصاصی بودن آنتی‌بادی حفظ می‌شود. چنین پروتئینی نوعی آنتی‌بادی به‌طورکامل انسانی شده خواهد بود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌طورکامل انسانی شده دارای استفاده بالینی نیز می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها با استفاده از روش‌های نمایش فاژی یا سلول‌های B موش‌های تراریخته‌ای که ایمونوگلوبولین‌های انسانی را بروز می‌دهند، به‌دست می‌آیند. احتمال این‌که آنتی‌بادی‌های به‌طورکامل انسانی شده «بیگانه» شناخته شده و سبب القای پاسخ‌های ایمنی شوند، بسیار اندک است. اگرچه نسبتی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌طورکامل انسانی شده به‌کار رفته در درمان، بنا بر دلایل نامشخص به آنتی‌بادی‌های بلوکان (مهاری) تبدیل می‌شوند.

سنتز، هم‌آوری و بروز مولکول‌های ایمونوگلوبولین

زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین، همانند اکثر پروتئین‌های غشایی و ترشحی در ریبوزوم‌های متصل به غشای شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. سپس پروتئین به درون شبکه اندوپلاسمی منتقل و در طی این انتقال زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین N- گلیکوزیله می‌شوند. چین‌خوردگی صحیح زنجیره‌های سنگین و هم‌آوری آن‌ها با زنجیره‌های سبک با کمک پروتئین‌هایی در شبکه اندوپلاسمی به نام چاپرون‌ها[3] انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها شامل کالنکسین[4] و مولکولی به نام Bip (پروتئین متصل‌شونده[5]) می‌باشند. این پروتئین‌ها به پلی‌پپتیدهای ایمونوگلوبولینی تازه ساخته شده متصل شده و باعث می‌شوند مولکول‌های ایمونوگلوبولینی حفظ یا تجزیه شوند مگراین‌که به‌طور مناسب چین خورده و به شکل مولکول‌های ایمونوگلوبولینی هم‌آوری شوند. زنجیره‌های سنگین و سبک با به‌وجود آمدن پیوندهای کووالان دی‌سولفیدی در شبکه اندوپلاسمی پایدار می‌شوند. پس از هم‌آوری، مولکول‌های ایمونوگلوبولینی از چاپرون‌ها جدا شده و به سوی کیسه‌های دستگاه گلژی حرکت می‌کنند. در این محل کربوهیدرات‌ها تغییر یافته و آنتی‌بادی‌ها در وزیکول‌هایی به‌سوی غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ترشحی به خارج از سلول (فضای بین سلولی) منتقل می‌گردند.

بلوغ سلول B و تمایز آن‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان همراه با تغییرات اختصاصی در بروز ژن ایمونوگلوبولین می‌باشد. پیامد این امر تولید مولکول‌های ایمونوگلوبولین به اشکال مختلف است (شکل ۱۰-۵). ابتدایی‌ترین سلول در رده لنفوسیت B که توانایی تولید پلی‌پپتیدهای ایمونوگلوبولینی را دارد سلول pre-B[6] (پیش سلول -B) می‌باشد که زنجیره‌های سنگین μ را به شکل غشایی تولید می‌کند. زنجیره‌های μ در اتصال با پروتئین‌هایی به نام زنجیره‌های سبک جانشین[7] نقش گیرنده سلول pre-B را دارند. بخش اندکی از گیرنده سلول‌های B نابالغ و بالغ، زنجیره‌های کاپا و لامبدا را نیز تولید می‌کنند که به پروتئین‌های μ متصل شده و مولکول‌های IgM را به‌وجود می‌آورند. سلول‌های B بالغ انواع غشایی IgM و IgD (زنجیره‌های سنگین مو و دلتای متصل به زنجیره‌های گابا یا لامبدا) را بروز می‌دهند. این مولکول‌های ایمونوگلوبولینی غشایی نقش گیرنده‌های سطحی سلول برای شناسایی آنتی‌ژن را دارند و فعال‌شدن سلول B را

1. Complementary DNAs
2. Hybrid gene
3. Chaperones
4. Calnexin
5. Binding protein
6. Pre-B cell
7. Surrogate light chains



Stage of maturation	Stem cell	Pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell	Activated B cell	Antibody-secreting cell
Pattern of immunoglobulin production	None	Cytoplasmic μ heavy chain and pre-B receptor	Membrane IgM	Membrane IgM, IgD	Low rate Ig secretion; heavy chain isotype switching; affinity maturation	High rate Ig secretion; reduced membrane Ig

شکل ۱۰-۵. بروز ایمونوگلوبولین طی تکامل لنفوسیت B. شکل، مراحل تکامل لنفوسیت B هم‌گام با تغییرات در تولید زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین را نشان می‌دهد. زنجیره‌های سنگی IgM قرمزرنگ، زنجیره‌های IgD آبی‌رنگ و زنجیره‌های سبک سبز رنگ می‌باشند. وقایع مولکولی که هم‌گام با این تغییرات اتفاق می‌افتد، در فصول هشتم و یازدهم مورد بحث قرار می‌گیرند.

رهبری می‌کنند. گیرنده سلول pre-B و گیرنده آنتی‌ژن سلول B با پیوندهای غیرکووالان به دو پروتئین غشایی دیگر موسوم به $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ متصل هستند. کارکرد $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ ارسال پیام‌های ضروری برای بروی IgM و IgD بر سطح سلول B روی داده و زیربنای تغییر نوع آنتی‌بادی‌های مختلف هستند، به تفصیل در فصل هشتم مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

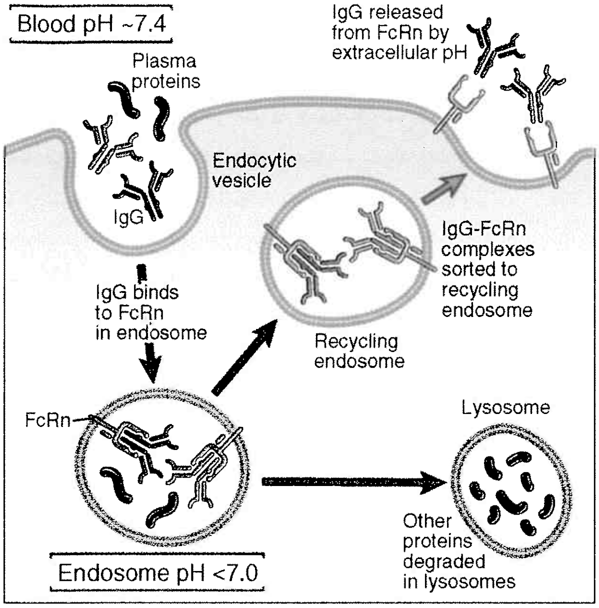
زمانی که لنفوسیت‌های B با آنتی‌ژن و یا دیگر محرک‌ها فعال می‌شوند، سلول‌های B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این روند هم‌چنین هم‌زمان با تغییر در الگوی تولید ایمونوگلوبولین می‌باشد. یکی از این تغییرات افزایش تولید انواع ترشحی ایمونوگلوبولین نسبت به نوع غشایی آن است. این تغییر در سطح پردازش پس از رونویسی ایجاد می‌شود که در فصل یازدهم به تشریح آن خواهیم پرداخت. تغییر دوم بروز ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین به‌غیر از IgM و IgD می‌باشد. این روند موسوم به تعویض ایزوتایپ (نوع) زنجیره سنگین[1] است و در فصل دوازدهم زمانی که در مورد فعال‌شدن سلول B بحث می‌کنیم، بررسی می‌گردد.

نیمه عمر آنتی‌بادی‌ها

نیمه عمر آنتی‌بادی‌های گردش، راهی برای اندازه‌گیری آن است که چه مدت پس از ترشح این آنتی‌بادی‌ها توسط سلول‌های B (یا پس از تزریق آنتی‌بادی در صورت نیاز) می‌توانند در گردش خون باقی بمانند. نیمه عمر یک آنتی‌بادی میانگین زمانی است که پیش از آن تعداد مولکول‌های آنتی‌بادی به نصف کاهش می‌یابد. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها در گردش خون نیمه عمرهای مختلفی دارند. IgE کم‌ترین نیمه عمر را دارد که حدود ۲ روز است (البته IgE متصل به سطح سلول که به گیرنده با میل پیوندی زیاد بر سطح ماست‌سل‌ها متصل شده است نیمه عمر بالایی دارد، بازگشت به فصل ۲۰). IgA گردشی نیمه عمری حدود ۳ روز دارد و نیمه عمر IgM گردشی حدود ۴ روز است. برخلاف این، مولکول‌های IgG گردشی نیمه عمری حدود ۲۱ تا ۲۸ روز دارند.

نیمه عمر طولانی IgG مربوط به توانایی اتصال آن به گیرنده Fc اختصاصی به نام گیرنده Fc نوزادی[2] (FcRn) می‌باشد که سبب انتقال IgG گردش خون مادر از طریق جفت و هم‌چنین انتقال IgG مادری از طریق روده نوزاد می‌شود. FcRn از لحاظ ساختاری شبیه مولکول‌های MHC نوع I بوده اما فاقد شیار اتصال به پپتید می‌باشد

1. Heavy chain isotype (or class) switching
2. Neonatal Fc receptor



شکل ۱۱-۵. FcRn موجب افزایش نیمه عمر مولکول‌های IgG می‌شود. مولکول‌های IgG میکروپینوسیتوز شده در سلول‌های اندوتلیال در محیط اسیدی اندوزوم به FcRn که به‌عنوان گیرنده IgG است، متصل می‌شوند. در سلول‌های اندوتلیال FcRn مولکول‌های IgG را نگاه داشته و زمانی که وزیکول‌های با سطح ادغام شده و مجموعه IgG-FcRn با pH خنثی مواجه گردید. مولکول‌های IgG را رها می‌سازد.

(بازگشت به فصل ۶). در بافت‌های خاص از جمله جفت و روده باعث انتقال مولکول‌های IgG از عرض سلول‌ها شده و آن‌ها را بر ضد لیزوزوم‌ها محافظت می‌کند. در مهره‌داران بالغ، FcRn بر سطح‌سلول‌های اندوتلیال و دیگر انواع سلول‌ها یافت شده و در اندوزوم‌های اسیدی به IgG میکروپینوسیتوزی متصل می‌شود. FcRn با اتصال به IgG باعث در امان ماندن آن از تجزیه یا لیزوزیم شده و برای مدتی سبب نگه‌داری (پنهان کردن) IgG شده و سپس موجب بازگشت به جریان خون می‌شود. در pH خنثی، IgG دوباره به سطح سلول برگشته و ورد جریان خون می‌شود (شکل ۱۱-۵). نگه‌داری (پنهان کردن) درون سلولی IgG برای مدت زمان طولانی، باعث جلوگیری از تجزیه آن در مقایسه با دیگر پروتئین‌های سرمی و دیگر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی‌ها شده، در نتیجه IgG به نسبت، نیمه عمر طولانی‌تری خواهد داشت. در بین ۴ ایزوتایپ IgG انسانی از لحاظ نیمه عمر تفاوت‌هایی وجود دارد، IgG3 نسبت به دیگر ایزوتایپ‌های نیمه عمر کمتری دارد زیرا به صورت ضعیف به FcRn وصل می‌شود. IgG1 و IgG3 بیش‌ترین نیمه عمر و کارآمدترین آنتی‌بادی‌های اجرایی می‌باشد که در فصل ۱۳ بحث خواهد شد. از این نیمه عمر طولانی IgG برای تولید پروتئین‌های ادغامی مفید و درمانی استفاده نموده‌اند که این نوع پروتئین‌ها شامل بخش فعال پروتئین و قسمت Fc مولکول IgG می‌باشد. نمونه‌ای از پروتئین‌های دورگه ترکیبی درمانی مفید TNFR-Ig می‌باشد که شامل دمین خارج سلولی گیرنده نوع II مولکول TNF ادغام‌شده با دمین Fc مولکول IgG می‌باشد. از آن در درمان اختلالات خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید و پسوریازیس استفاده می‌شود که در آن‌ها موجب مهار فعالیت‌های التهاب TNF می‌گردد.

پروتئین ادغامی مفید و درمانی دیگر CTLA4-Ig می‌باشند که شامل دمین خارج سلولی گیرنده مهاری CTLA-4 که به کمک محرک‌های B7 متصل می‌شود (بازگشت به شکل ۷-۹) ادغام‌شده با قسمت Fc مولکول IgG انسان می‌باشد که هم‌اکنون برای درمان بیماری آرتریت روماتوئید به‌کار می‌رود و احتمال دارد به‌طور گسترده در نقش سرکوب‌گر ایمنی به‌کار رود.

اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌ها

همه کارکردهای آنتی‌بادی‌ها به توانایی اتصال اختصاصی آن‌ها به آنتی‌ژن‌ها و چگونگی شناسایی شدن آن‌ها با آنتی‌بادی‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های زیستی

به هر ماده‌ای که به‌طور اختصاصی به مولکول آنتی‌بادی و یا به گیرنده آنتی‌ژن در سلول T متصل شود، آنتی‌ژن گفته می‌شود. آنتی‌بادی‌ها قادرند هر مولکول زیستی از قبیل متابولیت‌های حد واسط ماده، قندها، لیپیدها، مواد محرک درونی، هورمون‌ها و هم‌چنین ماکرومولکول‌هایی نظیر کربوهیدرات‌های پیچیده فسفولیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها را شناسایی کنند. این برخلاف سلول‌های T است که به‌طور عمده پپتیدها را شناسایی می‌کنند (بازگشت به فصل ۶).

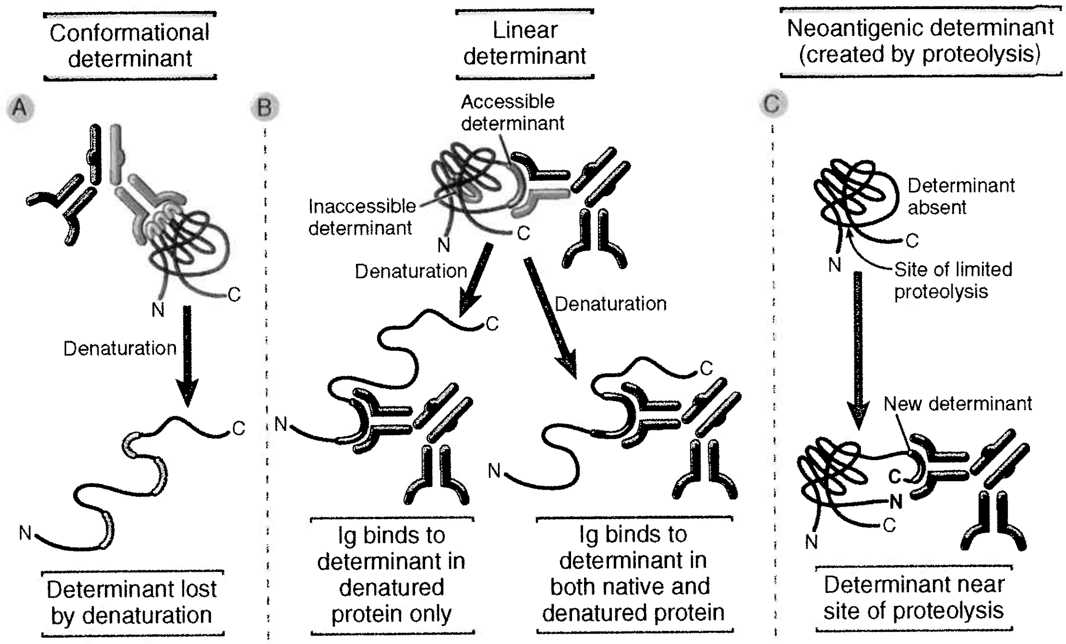
اگرچه همه آنتی‌ژن‌ها را لنفوسیت‌های اختصاصی و یا اتوآنتی‌بادی‌ها (آنتی‌بادی‌های خودی) شناسایی می‌کنند ولی فقط بعضی از آنتی‌ژن‌ها توانایی فعال‌سازی لنفوسیت‌ها را دارند. مولکول‌هایی که سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، ایمونوژن (ایمنی‌زا[1]) خوانده می‌شوند. ماکرومولکول‌ها می‌توانند سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال شوند زیرا برای فعال‌شدن لنفوسیت B، اتصال (اتصال متقاطع) چندین گیرنده آنتی‌ژن نیاز است و یا این که در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی کمک سلول T ضروری می‌باشد. مولکول‌های کوچک شیمیایی مانند دی نیتروفنل قادرند به آنتی‌بادی‌ها متصل شوند ولی نمی‌توانند سلول‌های B را به تنهایی فعال سازند (یعنی ایمنی‌زا نیستند) ایمنی‌شناسان به‌منظور ایجاد آنتی‌بادی‌های اختصاصی در مقابل این‌گونه مواد شیمیایی کوچک، آن‌ها را قبل از ایمن‌سازی به مولکول پروتئینی متصل می‌کنند. در این موارد ماده شیمیایی کوچک را هاپتن[2] و مولکول بزرگ را حامل[3] می‌گویند. مجموعه هاپتن ـ حامل را در مقایسه با مولکول‌های هاپتن آزاد ایمنی‌زا است (بازگشت به فصل ۱۲).

ماکرومولکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک به‌طور معمول بزرگ‌تر از ناحیه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی می‌باشند (بازگشت به شکل ۶-۵). بنابراین آنتی‌بادی فقط به بخش‌های خاصی از ماکرومولکول‌ها با نام شاخص[4] یا اپی‌توپ[5] وصل می‌شود. این دو واژه مترادف یکدیگر هستند و در این کتاب از هر دو استفاده شده است. به‌طور معمول ماکرومولکول‌ها دارای چندین شاخص می‌باشند که بعضی از آن‌ها احتمال دارد که در طول مولکول تکرار شده باشند و هر یک از آن‌ها می‌توانند به آنتی‌بادی متصل شوند. اگر آنتی‌ژن چند شاخص یکسان داشته باشد به آن پلی‌والان[6] یا چندظرفیتی[7] می‌گویند. بیش‌تر پروتئین‌های کروی، فاقد این توپ‌های متعدد یکسان هستند و چندظرفیتی نمی‌باشند. مگر این‌که به هم متصل شوند و مجموعه مولکولی را تشکیل دهند. در پلی ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک اپی‌توپ‌های یکسان و مشابه بسیاری با فواصل فضایی منظم وجود دارند. بنابراین به آن‌ها پلی‌والان گفته می‌شود. سطوح سلولی شامل میکروب‌ها، اغلب شاخص‌های آنتی‌ژن پلی‌والان از جنس پروتئین‌ها یا کربوهیدرات دارند. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان می‌توانند سبب مجتمع‌شدن گیرنده سلول B شده و روند فعال‌شدن سلول B را تحریک نمایند (بازگشت به فصل ۷).

آرایش فضایی اپی‌توپ‌های مختلف در هر مولکول پروتئین به چندین روش گوناگون روند اتصال به آنتی‌بادی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. وقتی که شاخص‌های آنتی‌ژنی به‌طور کامل از هم جدا شوند، دو مولکول آنتی‌بادی قادرند بدون تداخل اثر با یکدیگر به مولکول آنتی‌ژن متصل شوند. چنین شاخص‌هایی با یکدیگر هم‌پوشانی[8] نخواهند داشت. اگر دو شاخص آنتی‌ژنی نزدیک یکدیگر باشند، احتمال دارد اتصال آنتی‌بادی به اولین شاخص سبب تداخل فضایی برای اتصال آنت بادی دیگر به دمین شاخص شود. در این حالت گفته می‌شود که شاخص‌های آنتی‌ژنی هم‌پوشانی دارند. در موارد نادر احتمال دارد که اتصال آنتی‌بادی اول به روشی غیر از ممانعت فضایی باعث تغییر شکل ساختار آنتی‌ژنی شاخص دوم شود و اثر مثبت یا منفی بر اتصال آنتی‌بادی دوم داشته باشد. به چنین برهم‌کنش‌هایی آثار آلوستریک[9] می‌گویند.

هرگونه شکل یا سطح قابل دسترس در یک مولکول که ممکن است با آنتی‌بادی شناسایی شود، یک شاخص آنتی‌ژنی یا اپی‌توپ را شکل می‌دهد. شاخص آنتی‌ژنی

1. Immunogens
2. Hapten
3. Carrier
4. Determinant
5. Epitope
6. Polyvilency
7. Multivalency
8. Overlapping
9. Allosteric effects



شکل ۱۲-۵. ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی. اهمیت شاخص‌های آنتی‌ژنی (نارنجی، قرمز و آبی) به چگونگی تاخوردن (شکل فضایی) مولکول پروتئین و نیز ساختمان اولیه آن مربوط است. بعضی از شاخص‌ها در پروتئین‌های طبیعی (دست‌نخورده) در دسترس آنتی‌بادی هستند و در اثر تخریب پروتئین از بین می‌روند (A). درحالی‌که دیگر شاخص‌ها به‌دنبال بازشدن پروتئین باز می‌شوند (B). شاخص‌های جدید به‌دنبال تغییرات پس از ساخت نظیر شکسته‌شدن پیوندهای پپتیدی ایجاد می‌شوند (C).

بسیاری از مواد شامل کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک وجود دارد. در مورد مولکول‌های پروتئینی برخی از شاخص‌ها فقط در نتیجه ترتیب اسیدهای آمینه در ساختمان اول و بعضی دیگر از شاخص‌ها در نتیجه چین‌خوردگی و ساختمان سرم مولکول شکل می‌گیرند (شکل ۱۲-۵). اپی‌توپ‌هایی که از کنار هم قرار گرفتن بنیان‌های اسیدآمینه‌ای ایجاد می‌شوند شاخص‌های خطی[1] نام دارند. به‌طور طبیعی نواحی اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی به شاخص‌های خطی متصل می‌شوند که اندازه آن‌ها حدود شش اسیدآمینه است. اگر شاخص‌های خطی در سطح خارجی آنتی‌ژن و یا در نواحی باز مولکول قرار گیرند، حتی در حالتی که مولکول چین خورده نیز باشد، آنتی‌بادی به آن‌ها دسترسی پیدا می‌کند. اما در اغلب موارد شاخص خطی در مولکول طبیعی پروتئین در دسترس نمی‌باشد و فقط در شرایطی که پروتئین دناتوره شود در دسترس قرار می‌گیرد. در مقابل شاخص‌های فضایی[2] مجموعه‌ای از بنیان‌های اسیدآمینه‌ای غیرهمجوار هستند که فقط در هنگام چین‌خوردگی مولکول پروتئین در کنار همدیگر قرار می‌گیرند. بنابراین برای تشخیص پروتئین طبیعی از نوع دناتوره آن می‌توان به ترتیب از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شاخص‌های فضایی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شاخص‌های خطی آن استفاده کرد.

پروتئین‌ها ممکن است هدف تغییراتی از قبیل گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبیکوئیتینه شدن، استیلاسیون و پروتئولیز قرار گیرند. این اصلاحات می‌تواند ساختار پروتئین را تغییر داده و باعث ایجاد اپی‌توپ‌های جدید شود. این قبیل اپی‌توپ‌ها شاخص‌های آنتی‌ژنی

1. Linear determinants
2. Conformational determinants

جدید[1] خوانده می‌شوند که با آنتی‌بادی‌های اختصاصی مورد شناسایی قرار گیرند.

اصول ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن

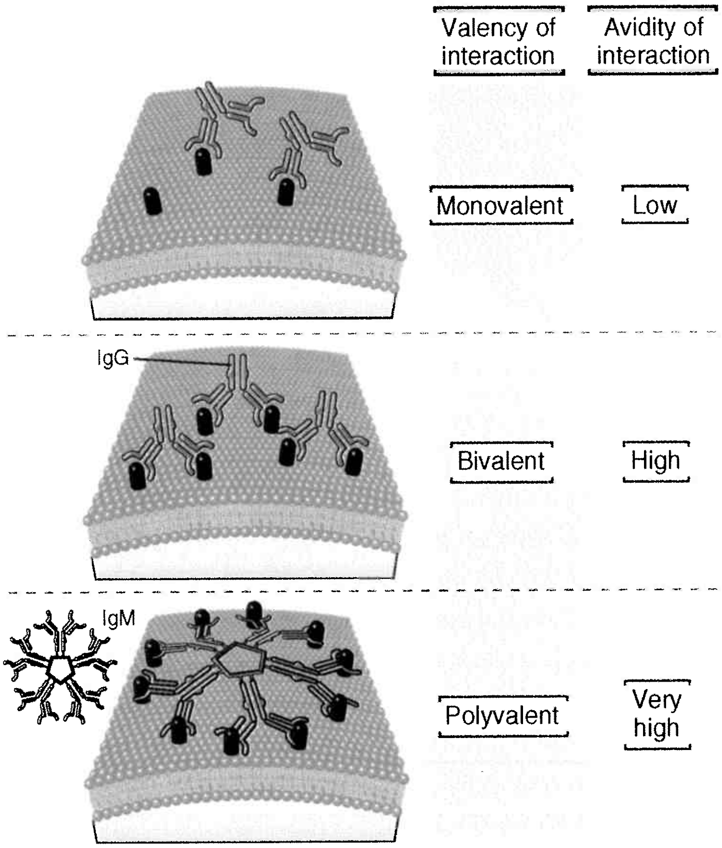
جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در اغلب آنتی‌بادی‌ها حالت مسطح داشته و به اپی‌توپ‌های فضایی ماکرومولکول‌های بزرگ متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۶-۵). شش CDR، سه تا از زنجیره سنگین و سه تا از زنجیره سبک طوری گسترده شده‌اند تا سطح گسترده‌ای را تشکیل دهند. سطح گسترده مشابه این‌ها از مشخصات نواحی اتصالی گیرنده‌های سلول T است. اما برخلاف این‌ها، مولکول‌های MHC دارای شیار اتصالی به آنتی‌ژن است که به پپتیدهای کوچک متصل می‌شود. در بعضی موارد نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی کربوهیدرات‌ها کوچک و داروها، آنتی‌ژن در شیار بین دمین‌های V_L و V_H جای می‌گیرد.

روند شناسایی با اتصال آنتی‌ژن به مولکول آنتی‌بادی با پیوندهای غیرکووالان برگشت‌پذیر ایجاد می‌شود. ممکن است برهم‌کنش‌های غیرکووالان گوناگونی در اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن شرکت داشته باشند که شامل نیروهای الکترواستاتیک، پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالسی و برهم‌کنش‌های آب‌گریز در مولکول می‌باشند. اهمیت نسبی هر یک از این برهم‌کنش‌ها به ساختار جایگاه اتصال مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن یا شاخص آنتی‌ژنی مربوط می‌شود. قدرت پیوند بین هر جایگاه اتصال مولکول آنتی بادی به آنتی‌ژن یا شاخص آنتی‌ژنی مربوط می‌شود. قدرت پیوند بین هر جایگاه اتصال از مولکول آنتی‌بادی و یک اپی‌توپ آنتی‌ژن را میل پیوندی (افینیتی[2]) آن آنتی‌بادی می‌گویند. میل پیوندی آنتی‌بادی را بیش‌تر با ثابت تفکیک[3] (K_d) نمایش می‌دهد. این ثابت، سهولت جداشدن مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را به اجزای تشکیل‌دهنده نشان می‌دهد، ثابت تفکیک کوچک‌تر نشان‌دهنده میل پیوندی بیش‌تر یا قوی‌تر است زیرا مشخص می‌کند که غلظت کم‌تری از آنتی‌ژن برای اشغال نیمی از جایگاه‌های اتصال آنتی‌بادی کافی بوده است. ثابت تفکیک برای آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ‌های ایمنی هومورال حدود 10^{-7} تا 10^{-11} مولار است. در سرم انسان در شرایط طبیعی مخلوطی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی با میل پیوندی متفاوت وجود دارد. میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها به‌ترتیب اولیه اسیدآمینه‌های نواحی CDR مربوط می‌شود.

به‌دلیل وجود ناحیه لوله و خاصیت انعطاف‌پذیری که این ناحیه به مولکول آنتی‌بادی می‌دهد، هر آنتی‌بادی می‌توانـد بـه بیش از یک شاخص در مولکول آنتی‌ژن چندظرفیتی متصل شود. هر مولکول IgG و IgE فقط به دو شاخص آنتی‌ژنی متصل خواهد شد، زیرا هر مولکول فقط دو جایگاه اتصال دارد که هر کدام در یک قطعه Fab قرار دارند. IgM پنج‌واحدی اگرچه مولکولی منفرد است اما می‌تواند به ۱۰ شاخص آنتی‌ژنی متصل شود (شکل ۱۳-۵). آنتی‌ژن‌های پلی‌والان بیش از یک شاخص خاص دارند. اگرچه میل پیوندی هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی برای هر اپی‌توپ از آنتی‌ژن پلی‌والان یکسان می‌باشد، اما قدرت اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن بایستی برای همه جایگاه‌های اتصال به اپی‌توپ‌های در دسترس محاسبه شود. به قدرت کل پیوند در اتصال به آنتی‌ژن میل پیوندی تام (اویدیتی[4]) می‌گویند که بسیار قوی‌تر از میل پیوندی (افینیتی) به ازای هر جایگاه اتصال است. بنابراین مولکول IgM با میل پیوندی کم قادر است پیوند محکمی با آنتی‌ژن پلی‌والان برقرار نماید زیرا چند واکنش با میل پیوندی کم (تا ۱۰ به ازای هر مولکول IgM) می‌توانند میل پیوندی تام بسیار قوی ایجاد نمایند.

آنتی‌ژن‌های پلی‌والان همان‌طور که پیش‌تر بیان شد. برای فعال شد برای فعال‌شدن سلول B حایز اهمیت می‌باشند. برهم‌کنش‌های پلی‌والان بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی اهمیت زیست‌شناختی دارند، زیرا بسیاری از فعالیت‌های آنتی‌بادی‌ها به‌طور ایده‌آل زمانی آغاز می‌شوند که ۲ یا تعداد بیش‌تری از مولکول‌های آنتی‌بادی در کنار یکدیگر به یک آنتی‌ژن پلی‌والان متصل شوند. اگر آنتی‌ژن پلی‌والان در لوله آزمایش با آنتی‌بادی اختصاصی مخلوط شود، پیوند بین آن‌ها سبب تشکیل مجموعه‌های ایمنی[5] خواهد شد (شکل ۱۴-۵). در غلظت‌های متناسب آنتی‌ژن و آنتی‌بادی که ناحیه تعادل نامیده می‌شود آنتی‌ژن و آنتی‌بادی با پیوندهای غیرکووالان بین خود شبکه‌های به‌هم‌پیوسته تشکیل

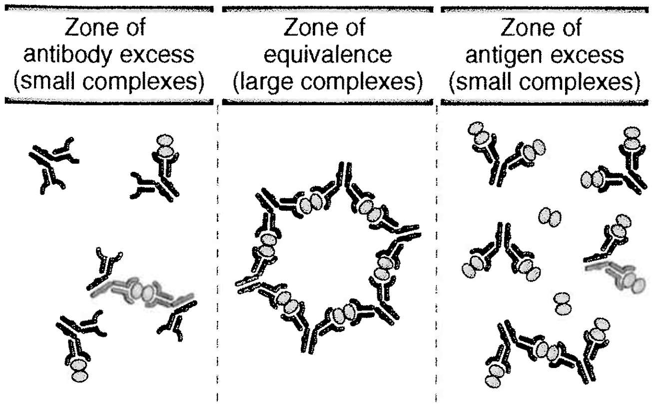
1. Neoantigenic determinants
2. Affinity
3. Dissociation constant
4. Avidity
5. Immune complex



شکل ۱۳-۵. ظرفیت و میل پیوندی تام برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی. آنتی‌ژن‌های تک ظرفیتی یا اپی‌توپ‌هایی‌که در سطح سلول دور از هم قرار می‌گیرند، فقط با یکی از جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی برهم‌کنش می‌دهند. اگرچه میل پیوندی این برهم‌کنش ممکن است زیاد باشد ولی میل پیوندی تام آن به‌طور نسبی کم است. اما اگر شاخص‌های تکرارشونده سطح سلول به‌قدر کافی نزدیک به هم باشند، هر دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول IgG می‌توانند به آن‌ها متصل شوند. این امر موجب افزایش میل پیوندی تام برهم‌کنش دوظرفیتی می‌شود. ناحیه لولا، مولکول IgG را طوری تغییر می‌دهد که دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن بتوانند به‌طور هم‌زمان به شاخص‌های آنتی‌ژنی متصل شوند. مولکول IgM ده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن دارد که از نظر تئوری می‌توانند به‌طور هم‌زمان به ۱۰ شاخص تکرارشونده مشابه در سطح سلول متصل شوند. این برهم‌کنش چندظرفیتی میل پیوندی تام بسیار زیادی دارد.

می‌دهند به‌طوری که اکثر مولکول‌های آنتی‌ژنی و آنتی‌بادی و یا حتی همه آن‌ها به صورت توده‌های بزرگی در می‌آیند. مجموعه ایمنی را می‌توان با افزایش غلظت آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی به مجموعه کوچک‌تر تجزیه نمود. به‌طور کلی با افزایش غلظت آنتی‌ژن، مولکول‌های آزاد آنتی‌ژن‌های موجود در شبکه را از آنتی‌بادی جدا می‌نمایند (ناحیه فزونی آنتی‌ژن[1]) و یا افزایش آنتی‌بادی موجب می‌شود که مولکول‌های آزاد، آنتی‌بادی‌های متصل در شبکه را از

1. Zone of antigen excess



شکل ۱۴-۵. مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی. اندازه مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (مجموعه ایمنی) به غلظت نسبی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی مربوط می‌شود. مجموعه بزرگ در غلظتی از آنتی‌ژن چند ظرفیتی و آنتی‌بادی تشکیل می‌شود که ناحیه تعادل نام دارد. با افزایش نسبی آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن اندازه مجموعه نیز کوچک‌تر خواهد شد.

شاخص‌های آنتی‌ژنی جدا نمایند (ناحیه فزونی آنتی‌بادی[1]). اگر در شرایط بدن نیز غلظت آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به نقطه تعادل برسد، مجموعه ایمنی بزرگ در گردش خون شکل می‌گیرند. مجموعه ایمنی در بافت‌ها شکل گرفته و یا به دام می‌افتند و می‌توانند سبب ایجاد واکنش التهابی شده و در نتیجه بیماری‌های مجموعه ایمنی (کمپلکس ایمنی) را ایجاد نمایند (بازگشت به فصل ۱۹).

روابط ساختاری - کارکردی در مولکول‌های آنتی‌بادی

بسیاری از ویژگی‌های ساختاری آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی آنتی‌ژن و دیگر فعالیت‌های اجرایی ضروری می‌باشند. در ادامه ارتباط ساختار آنتی‌بادی‌ها و فعالیت‌های آن‌ها به‌طور خلاصه آورده شده است.

ویژگی‌های مربوط به شناسایی آنتی‌ژن

آنتی‌بادی‌ها قادرند به‌طور اختصاصی طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را با میل پیوندی متفاوت شناسایی نمایند. ویژگی‌های شناسایی آنتی‌ژن به ویژگی‌های نواحی متغیر (V) آنتی‌بادی مربوط می‌شوند.

اختصاصی بودن

آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به شدت برای آنتی‌ژن‌ها اختصاصی باشند و تفاوت‌های جزئی در ساختار شیمیایی آنتی‌ژن‌ها را شناسایی نمایند. آزمایشات انجام شده در اوایل قرن ۲۰ نشان داد آنتی‌بادی‌های که در پاسخ به هاپتن آمینوبنزن[2] تولید می‌شوند به‌طور قوی به هاپتنی مشابه که گروه سولفات را در موقعیت متا دارد، متصل خواهند شد. در حالی‌که اتصال همین آنتی‌بادی‌ها به ایزومرهای ارتو و پارای این ماده شیمیایی که فقط در قرارگرفتن گروه سولفات در حلقه بنزنی یا ایزومر تفاوت دارند، ضعیف است. این آنتی‌ژن‌ها از لحاظ ساختاری مشابه بوده و فقط در محل قرارگرفتن گروه سولفات بر روی حلقه بنزنی با یکدیگر تفاوت دارند.

این اختصاصی بودن دقیق آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی انواع مولکول‌ها می‌باشد. برای نمونه آنتی‌بادی‌ها می‌توانند دو شاخص پروتئینی خطی را که فقط در یک اسیدآمینه با هم اختلاف دارند حتی زمانی که این اختلاف تأثیر بسیار اندکی بر ساختمان ثانویه دارد، از یکدیگر تفکیک کنند. از آنجا که اساس ساختار بیوشیمیایی همه موجودات زنده به‌طور تقریبی شبیه به هم می‌باشند، این درجه از اختصاصی بودن برای شناسایی آنتی‌ژن‌ها ضروری است. بنابراین آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به مولکول‌های میکروبی تولید می‌شوند با مولکول خودی که از نظر ساختاری شبیه آن‌ها هستند، واکنش نمی‌دهند. با این حال بعضی از آنتی‌بادی‌ها که بر ضد آنتی‌ژن مشخص

1. Zone of antibody excess
2. Aminobenzene

تولید می‌شوند به دیگر آنتی‌ژن‌هایی که از نظر ساختاری با آن مشابه‌اند نیز متصل می‌شود، به این حالت **واکنش متقاطع**[1] می‌گویند. گاهی آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به آنتی‌ژن میکروبی خاص تولید می‌شوند با آنتی‌ژن‌های خودی نیز واکنش متقاطع دارند. این واکنش‌ها اساس بروز برخی از بیماری‌های ایمنی‌شناسی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۹).

تنوع

همان‌طور که در ابتدای فصل بیان شد هر فرد قادر به تولید شمار بسیار زیادی از انواع مختلف آنتی‌بادی‌ها شاید تا 10^9 آنتی‌بادی که از نظر ساختاری و اختصاصی بودن تفاوت دارند، می‌باشد. در هر فرد توانایی آنتی‌بادی‌ها که می‌توانند به‌طور اختصاصی به‌شمار عظیمی از آنتی‌ژن‌های مختلف متصل شوند، بازتابی از تنوع[2] آنتی‌بادی است به کل انواع آنتی‌بادی‌های بدن با اختصاصی بودن متفاوت، گنجینه آنتی‌بادی[3] گفته می‌شود. سازوکارهای ژنتیکی که باعث ایجاد چنین گنجینه عظیمی از آنتی‌بادی‌ها می‌شوند فقط در لنفوسیت‌ها فعالیت دارند. اساس این سازوکارهای نوترکیبی اتفاقی (تصادفی) می‌باشد و در نواحی مشخصی از توالی DNA در ژن‌های رده زاینده روی می‌دهد. این امر موجب تبدیل این ژن‌ها به ژن‌های اجرایی می‌شود که نواحی متغیر (V) زنجیره‌های سنگین و سبک را رمز می‌کنند. هم‌چنین اضافه‌شدن توالی‌های نوکلئوتیدی در طی روند نوترکیبی از سازوکارهای دیگر ایجاد تنوع می‌باشد. این سازوکارها در فصل ۸ به تفصیل مورد بحث قرار گرفته‌اند. تنوع میلیونی در نواحی بسیار متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک متمرکز شده است و تعیین‌کننده اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای هر آنتی‌ژن خاص می‌باشد.

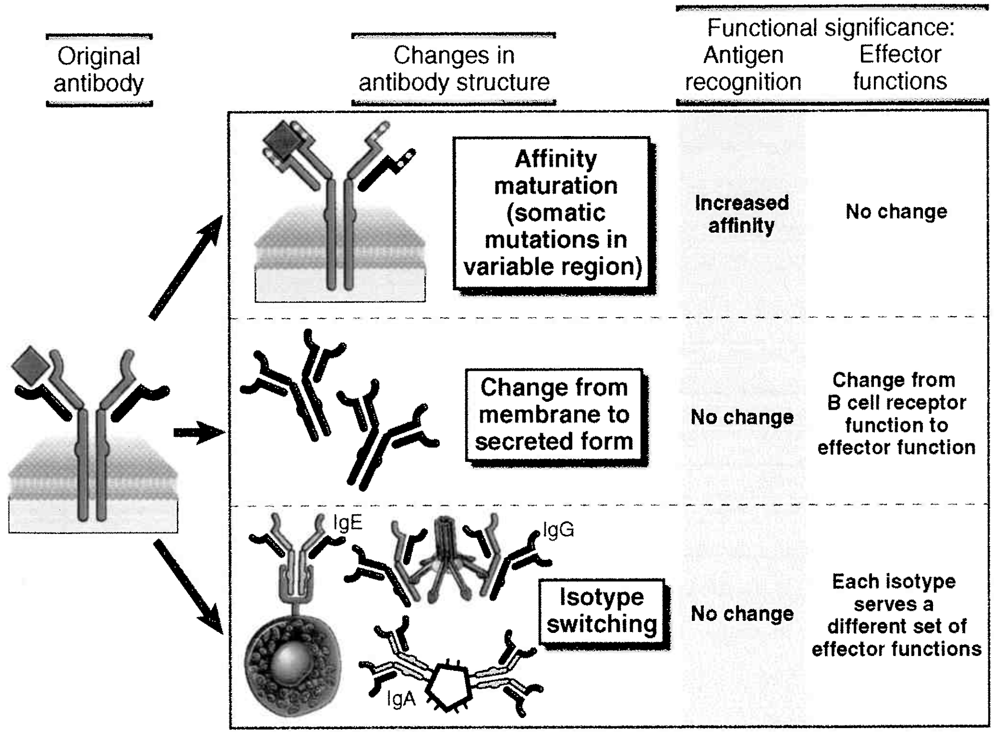
بلوغ میل پیوندی

توانایی آنتی‌بادی برای خنثی‌سازی سموم و میکروب‌های عفونت‌زا، به اتصال محکم آن‌ها به این آنتی‌ژن‌ها مربوط می‌شود. هم‌چنانکه بیان شد اتصال محکم نتیجه میل پیوندی و میل پیوندی تام زیاد می‌باشد. سازوکارهای ایجاد آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد تغییرات بسیار دقیقی است که طی پاسخ‌های هومورال وابسته به سلول T در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی در نواحی متغیر آنتی‌بادی‌ها به وقوع می‌پیوندد. این تغییرات بیش‌تر مربوط به جهش‌های سوماتیک می‌باشند که در لنفوسیت‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند و دمین‌های متغیر جدید (V) تولید می‌کنند. بعضی از این دمین‌های متغیر جدید با میل پیوندی قوی‌تری در مقایسه با دمین‌های متغیر قبلی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند (شکل ۱۵-۵). آن دسته از سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد به‌طور ترجیحی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و به‌دلیل گزینش آن‌ها، سلول‌های B شاخص در برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن به‌شمار می‌آیند. این روند موسوم به بلوغ میل پیوندی[4] می‌باشد. پیامد این روند افزایش قدرت متوسط میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن می‌باشد که باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال گردیده است. بنابراین آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ ایمنی اولیه اغلب ثابت تفکیکی در حدود 10^{-7} تا 10^{-9} مولار دارد درحالی‌که قدرت میل پیوندی آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ‌های ثانویه افزایش می‌یابد به‌طوری که ثابت تفکیک آن به 10^{-11} مولار و یا حتی کم‌تر می‌رسد. سازوکارهای جهش سوماتیک و بلوغ میل پیوندی در فصل دوازدهم مورد بحث قرار خواهند گرفت.

ویژگی‌های مربوط به کارکردهای اجرایی

بسیاری از فعالیت‌های زیست‌شناختی ایمونوگلوبولین‌ها مربوط به نواحی Fc آن‌ها می‌باشد و ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی با نواحی Fc متفاوت فعالیت‌های اجرایی مختلفی دارند. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی‌ها مستلزم اتصال نواحی ثابت (C) زنجیره سنگینی که نواحی Fc را شکل می‌دهند به دیگر سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسما می‌باشد. برای نمونه IgG سطوح میکروبی را می‌پوشاند و آن‌ها را به هدفی برای بیگانه‌خواری با واسطه نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تبدیل می‌کند. دلیل تسهیل فعالیت بیگانه‌خواری در این شرایط آن است که مولکول‌های IgG متصل به آنتی‌ژن از طریق ناحیه Fc زنجیره گاما به گیرنده‌های Fc

1. Cross-reaction
2. Diversity
3. Antibody repertoire
4. Affinity maturation



شکل ۱۵-۵. تغییرات در ساختار آنتی‌بادی طی پاسخ‌های ایمنی هومورال. تصویر، تغییرات ساختار آنتی‌بادی‌ها را که در اخلاف سلول‌های B فعال شده (کلون) صورت گرفته و تغییرات کارکردی وابسته به آن‌ها را نشان می‌دهد. طی بلوغ میل پیوندی، جهش‌هایی در ناحیه متغیر (V) روی می‌دهد که تغییری در ناحیه ثابت (C) که مسئول انجام فعالیت‌های اجرایی است، ایجاد نمی‌کند. سلول‌های B فعال‌شده تولید خود را از مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های غشایی که حاوی نواحی درون غشایی و سیتوپلاسمی هستند به آنتی‌بادی‌های ترشحی تغییر می‌دهند. آنتی‌بادی‌های ترشحی ممکن است دچار جهش‌هایی در ژن V شوند (یعنی ترشح آنتی‌بادی‌ها هم قبل و هم پس از بلوغ میل پیوندی روی می‌دهد). البته ممکن است در آنتی‌بادی‌ها این نوع جهش روی ندهد. در تعویض ایزوتایپ، نواحی ثابت تغییر می‌کنند بدون آن‌که تغییری در ناحیه V اتصال به آنتی‌ژن صورت گیرد. سازوکارهای مولکولی این تغییرات در فصل دوازدهم مورد بحث قرار می‌گیرد.

اختصاصی (FcRها) موجود در غشای نوتروفیل‌ها یا ماکروفاژها متصل می‌شوند. از طرف دیگر IgE به ماست سل‌ها اتصال می‌یابد و سبب دگرانوله‌شدن آن‌ها می‌شود زیرا ماست سل‌ها گیرنده ناحیه Fc اختصاصی IgE را دارند. از دیگر سازوکارهای اجرایی وابسته به Fc در ایمنی هومورال، فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان می‌باشد. فعال‌شدن سیستم کمپلمان موجب تولید میانجی‌های التهابی می‌شود که آن‌ها نیز روند بیگانه‌خواری و تخریب میکروبی را تقویت می‌نمایند. این روند با اتصال پروتئین C1q از سیستم کمپلمان به IgG یا IgM متصل به آنتی‌ژن آغاز می‌گردد. جایگاه‌های اتصالی برای اجزای کمپلمان و گیرنده‌های Fc در دمین‌های ثابت (C) زنجیره سنگین ایزوتایپ‌های مختلف قرار دارند (بازگشت به شکل ۱-۵). جزئیات ساختاری و فعالیت گیرنده‌های Fc و پروتئین‌های کمپلمان در فصل سیزدهم مورد بحث قرار می‌گیرند.

فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی‌ها فقط پس از اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها و نه آنتی‌بادی‌های آزاد آغاز می‌گردد. دلیل آن‌که فقط

آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها می‌توانند سازوکارهای اجرایی را فعال نمایند آن است که در این حالت دو یا تعداد بیش‌تری از نواحی Fc آنتی‌بادی کنار هم قرار می‌گیرند. زیرا برای فعال‌ساختن سیستم‌های اجرایی مختلف نظیر پروتئین‌های کمپلمان یا گیرنده‌های Fc بیگانه‌خوارها به دو یا تعداد بیش‌تری از نواحی Fc نیاز است (بازگشت به فصل ۱۳). چنین شرطی برای حضور مولکول‌های آنتی‌بادی نزدیک به هم سبب می‌شود که فعالیت‌های زیست‌شناختی به‌طور اختصاصی فقط بر آنتی‌ژن‌هایی متمرکز شوند که مورد شناسایی آنتی‌بادی‌ها قرار گرفته‌اند. به بیان دیگر آنتی‌بادی‌های گردشی آزاد نمی‌توانند به‌طور افسار گسیخته و نادرست پاسخ‌های اجرایی را القا نمایند.

تغییر ایزوتوپ‌های آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال به چگونگی فعال‌شدن و مکان‌هایی که پاسخ‌ها باید آنتی‌ژن‌ها را حذف کنند، مربوط می‌شود. پس از هر تحریک آنتی‌ژنی، هر کلون اختصاصی سلول B قادر است آنتی‌بادی‌هایی از ایزوتایپ‌های مختلف را بسازد بدون آن‌که دمین‌های متغیر آن‌ها (V) دستخوش تغییر شوند. برای نمونه سلول‌های B مبتدی به‌طور هم‌زمان آنتی‌بادی‌های IgM و IgD را تولید می‌کنند که جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن مشابهی دارند. وقتی‌که این سلول‌های B فعال می‌شوند، احتمال دارد فرآیندی با نام تعویض ایزوتایپ[1] (کلاس) روی دهد که سازوکاری برای تغییر در نواحی ثابت می‌باشد که پیامد تغییر ایزوتایپ آنتی‌بادی در سلول B است، بدون آن‌که تغییری در نواحی متغیر (V) یا اختصاصی بودن آنتی‌بادی ایجاد شود (بازگشت به شکل ۱۵-۵). یکی از نتایج تعویض ایزوتایپ تولید ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های آنتی‌بادی از آن دسته از سلول‌های B می‌باشد که در ابتدا IgM و IgD غشایی را بروز می‌دهند. چنین آنتی‌بادی‌هایی به بهترین نحو قادر به حذف آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. برای نمونه پاسخ آنتی‌بادی به بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها از نوع IgG است که سبب تسهیل بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌شود. در حالی‌که پاسخ به کرم‌های انگلی به‌طور عمده با واسطه آنتی‌بادی IgE است که به تخریب انگل‌ها کمک می‌کند. تغییر به ایزوتایپ IgG باعث دوام (کارآمدی) پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود که به‌خاطر نیمه عمر طولانی آنتی‌بادی‌های IgG است. سازوکارها و اهمیت عملی تعویض ایزوتایپ در فصل دوازدهم مورد بحث قرار می‌گیرد.

نواحی ثابت (C) زنجیره سنگین آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین تعیین‌کننده توزیع بافتی مولکول‌های آنتی‌بادی می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، سلول‌های B پس از فعال‌شدن به‌تدریج از بروز آنتی‌بادی‌های متصل به غشا می‌کاهند و به‌جای آن بروز آنتی‌بادی‌های ترشحی افزایش می‌یابد (بازگشت به شکل ۱۵-۵). IgA به‌طور کارآمدی از طریق پوشش‌های مخاطی ترشح می‌شود و نوع اصلی آنتی‌بادی در ترشحات مخاطی و شیر می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۴). نوزادان با آنتی‌بادی‌های Iga که در طی دوران حاملگی یا روزهای ابتدایی پس از تولد از مادرشان دریافت کرده‌اند، در مقابل عفونت‌ها محافظت می‌شوند. انتقال IgG مادری از طریق نوع خاصی از گیرنده Fc نوزادی صورت می‌گیرد که در مبحث گیرنده مربوط به افزایش نیمه عمر IgG به شرح آن پرداختیم.

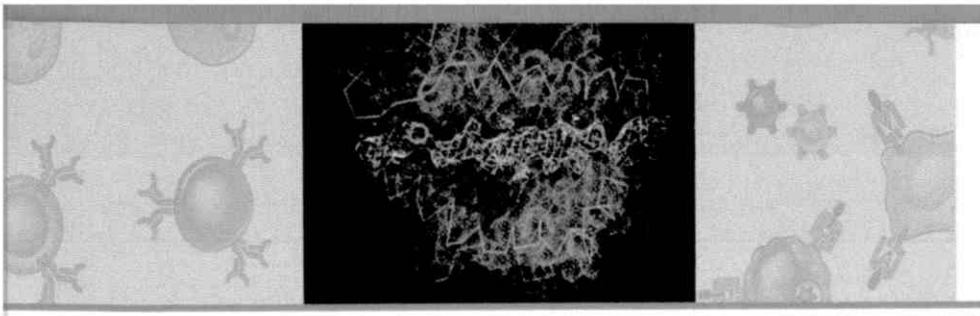
چکیده

- آنتی‌بادی‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های با ساختار مشابه هستند که از لنفوسیت‌های B به‌صورت متصل به غشا یا ترشحی تولید می‌گردند.
- آنتی‌بادی‌های متصل به غشا به‌عنوان گیرنده‌هایی عمل می‌کنند که باعث فعال‌سازی سلول‌های B پس از تحریک با آنتی ژن می‌شوند.
- آنتی‌بادی‌های ترشحی میانجی‌های ایمنی اختصاصی هومورال هستند که با اتصال به آنتی‌ژن و فعال‌سازی سازوکارهای اجرایی مختلف موجب حذف آنتی‌ژن‌ها می‌شوند.
- نواحی اتصال به آنتی‌ژن مولکول‌های آنتی‌بادی بسیار متغیر می‌باشد، به‌طوری که هر فرد توانایی ساخت میلیون‌ها نوع آنتی‌بادی مختلف با اختصاصی بودن متمایز از هم تولید می‌کند.

1. Isotype (or class) switching

- همه آنتی‌بادی‌ها ساختار مرکزی متقارن و مشترکی دارند که متشکل از دو زنجیره سنگین مشابه و دو زنجیره سبک مشابه می‌باشند و هر زنجیره سبک با پیوندهای دی سولفیدی بین زنجیره‌ای به زنجیره سنگین متصل است. هر زنجیره دارای ۲ یا تعداد بیش‌تری از دمین‌های ایمونوگلوبولینی ۱۱۰ اسیدآمینه‌ای مستقل می‌باشد که ترتیب اسیدآمینه‌های آن‌ها به‌طور تقریبی ثابت است.
- دمین‌های پایانه آمینی زنجیره‌های سبک و سنگین نواحی متغیر (V)، مولکول‌های آنتی‌بادی را می‌سازند که در آنتی‌بادی‌های مختلف تفاوت دارند. هر ناحیه متغیر زنجیره سنگین یا سبک سه ناحیه بسیار متغیر متشکل از ۱۰ اسیدآمینه دارد که از نظر فضایی طوری کنار هم قرار می‌گیرند که جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی را پدید می‌آورند.
- آنتی‌بادی‌ها براساس اختلاف نواحی ثابت زنجیره سنگین که سه یا چهار دمین ایمونوگلوبولینی آن‌ها می‌باشد در ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های مختلفی دسته‌بندی می‌شوند. هم‌چنین هر ایزوتایپ و یا زیرگروه نیز ویژگی‌های کارکردی متفاوتی دارد. انواع آنتی‌بادی شامل IgD ،IgM ،IgE و IgA می‌باشند. هر دو زنجیره سبک در مولکول ایمونوگلوبولین به‌طور یکسان دارای زنجیره کاپا و یا زنجیره لامبدا هستند که اختلاف این دو زنجیره مربوط به دمین‌های ثابت می‌باشد.
- بیش‌تر فعالیت‌های زیست‌شناختی آنتی‌بادی‌ها با میانجی‌گری نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین انجام می‌گیرد. اما این فعالیت به دنبال اتصال آنتی‌ژن‌ها به جایگاه اتصال در ناحیه متغیر (V) مولکول آنتی‌بادی که دارای ساختار فضایی مجزایی است، آغاز می‌شود.
- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از کلون مشخصی از سلول‌های B تولید می‌شوند و فقط شاخص آنتی‌ژنی خاصی را شناسایی می‌کند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان در آزمایشگاه (in vitro) تهیه نمود که به‌طور گسترده در پژوهش‌ها، تشخیص و درمان به‌کار می‌روند.
- آنتی‌ژن‌هایی یا موادی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، طیف وسیعی از مولکول‌های بیولوژیک از قبیل قندها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را تشکیل می‌دهند. این موضوع در مورد گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T صادق نیست.
- ماکرومولکول‌های آنتی‌ژنی دارای چندین اپی‌توپ یا شاخص می‌باشند که هر کدام ممکن است با آنتی‌بادی خاصی شناسایی شوند. اپی‌توپ‌های خطی آنتی‌ژن‌های پروتئینی، از کنار هم قرار گرفتن اسید آمینه در مولکول شکل می‌گیرند، اما شاخص‌های فضایی پس از چین‌خوردن زنجیره پلی‌پپتیدی ایجاد می‌شوند.
- میل پیوندی برهم‌کنش بین جایگاه اتصال مولکول آنتی‌بادی و اپی‌توپ منفرد با ثابت تفکیک (K_d) محاسبه می‌شود. به آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی که دارای چند اپی‌توپ همسان هستند، آنتی‌بادی‌های یکسانی نیز متصل خواهند شد. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به‌طور هم‌زمان به دو و یا در مولکول IgM به ۱۰ اپی‌توپ مشابه متصل شوند که این امر باعث افزایش میل پیوندی تام (اویدیتی) برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌شود.
- غلظت‌های نسبی آنتی‌ژن‌های پلی‌والان یا آنتی‌بادی باعث ایجاد مجموعه ایمنی می‌شود. احتمال دارد این مجموعه ایمنی در بافت‌ها رسوب نموده و سبب بروز واکنش‌های تخریبی گردد.
- اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن بسیار اختصاصی است به‌طوری که حتی اختلاف‌های بسیار جزیی در ساختمان شیمیایی آنتی‌ژن‌ها را نیز تشخیص می‌دهند. با وجود این، احتمال ایجاد واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی بین دو و یا تعداد بیش‌تری از مولکول‌های آنتی ژن باعث می‌شود که آنتی‌ژن‌های متفاوت به آنتی‌بادی‌های یکسانی نیز متصل شوند.
- در طی هر پاسخ ایمنی احتمال دارد که تغییرات ساختاری در آنتی‌بادی‌های تولیدی از کلون مشخصی از لنفوسیت‌ها به‌وجود آید. سلول‌های B در ابتدا فقط

ایمونوگلوبولین غشایی تولید می‌کنند اما پس از فعال‌شدن سلول‌های B و پلاسما سل‌ها تولید ایمونوگلوبولین غشایی اولیه القا می‌شود. تغییرات در قطعات ژن ناحیه ثابت (C) بدون تغییر در نواحی متغیر (V) اساس تعویض نوع می‌باشد. تعویض نوع موجب تغییر در فعالیت اجرایی، بدون تغییر در اختصاصی بودن می‌گردد. جهش‌های نقطه‌ای در نواحی V آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی برای آن آنتی‌ژن می‌شود (بلوغ میل پیوندی).



فصل ۶

مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T

فعالیت‌های اصلی لنفوسیت‌های T، پاک‌سازی میکروب‌های درون سلولی و فعال‌سازی سلول‌های دیگر مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است. برای انجام این کارکردها، سلول‌های T با چند مشکل مواجهه می‌باشند.

- تعداد سلول‌های T مبتدی اختصاصی هر آنتی‌ژن بسیار محدود می‌باشد و همین تعداد کم باید آنتی‌ژن‌های خارجی را شناسایی کرده، به آن‌ها پاسخ داده و آن‌ها را حذف کنند. میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها ممکن است در هر کجای بدن جای بگیرند. برای این سلول‌های T اختصاصی اندک غیرممکن است تا به‌طور پیوسته از تمام بافت‌هایی که احتمال دارد آنتی‌ژن‌ها بدان وارد شده یا در آن‌ها ساخته شوند، نگهداری کنند. برای حل این مشکل به سیستمی اختصاصی نیاز داریم که آنتی‌ژن را برداشته و به اعضایی منتقل کند که محل شروع پاسخ‌های سلول T است. این سلول‌های اختصاصی که آنتی‌ژن‌ها را جذب و عرضه کرده و موجب فعال‌شدن لنفوسیت‌های T می‌شوند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن[1] نام دارند.
- کارکردهای بسیاری از انواع لنفوسیت‌های T نیازمند برهم‌کنش با دیگر سلول‌های سیستم ایمنی شامل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های یا هر سلول آلوده میزبان باشد. از آن‌جا که گیرنده‌های آنتی‌ژن در سلول‌های T فقط برای شناسایی آنتی‌ژن‌هایی که در سطح سلول‌های میزبان عرضه می‌شوند (و نه آنتی‌ژن‌های سطح میکروب‌ها و یا آنتی‌ژن‌های آزاد درگردش خون و مایع خارج سلولی)،

1. Antigen-presenting cells

طراحی شده‌اند. بنابراین سلول‌های T به‌طور مستقیم با میکروب‌ها برهم‌کنش نمی‌کند و پاسخ آن‌ها فقط در حضور دیگر سلول‌های میزبان پاسخ می‌دهند. این ویژگی سلول‌های T برخلاف لنفوسیت‌های B است که گیرنده آنتی‌ژنی و فرآورده‌های ترشحی آن‌ها، یعنی آنتی‌بادی‌ها، قادرند افزون بر آنتی‌ژن‌های سطح سلول، آنتی‌ژن‌های سطح میکروب و آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کنند. پروتئین‌های خاصی موسوم به مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی[1] (MHC) که در سطح سلول‌های میزبان بروز می‌یابند، وظیفه عرضه آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های میزبان به سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ را بر عهده دارند.

- انواع سلول‌های T باید به آنتی‌ژن‌های میکروبی موجود در بخش‌های مختلف سلول پاسخ دهند. به‌عنوان نمونه، دفاع بر ضد ویروس‌های درون خون، به‌واسطه آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد و تولید این آنتی‌بادی‌های کارآمد نیازمند کمک سلول $CD4^+$ T کمکی است. ولی اگر همین ویروس، سلول بافتی را آلوده کند چون از دسترس آنتی‌بادی خارج می‌شود، پاک‌سازی نیازمند فعالیت لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ است (CTLs) که سلول‌های آلوده را از بین برده و مخزن عفونت را حذف کند. این تفکیک مناسب پاسخ‌ها به این دلیل قابل انجام است که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن از بخش‌های مختلف (درون و خارج سلول)، به‌طور متفاوت آنتی‌ژن‌ها را آماده و به سلول‌های T نیز در عمل تفکیک آنتی‌ژن از بخش‌های متنوع از لحاظ آناتومی و عرضه آن‌ها به جمعیت‌های مختلف سلول T، نقش دارند.

بنابراین برداشت و عرضه آنتی‌ژن به سلول T فرآیندی بسیار تخصصی و دقیق است که اهمیت کارکردی فراوانی دارد. شرح اساس مولکولی و زیست‌شناسی سلولی این فرآیند پیچیده از کارهای بسیار جالب توجه بوده که شامل آزمایشات کارکردی، آنالیزهای بیوشیمیایی و زیست‌شناسی ساختاری می‌شود. در این فصل در مورد چگونگی برداشت عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T بحث خواهد شد. در فصل هفتم به شرح گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T و در فصل‌های نهم و دهم و یازدهم به فعال‌سازی و فعالیت‌های اجرایی لنفوسیت‌های T پرداخته می‌شود.

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی که لنفوسیت T شناسایی می‌کنند

دانش امروزه ما درباره شناسایی آنتی‌ژن با واسطه سلول T از پژوهش‌های بسیار در زمینه ماهیت آنتی‌ژن‌های تحریک‌کننده ایمنی سلولی حاصل شده است. پژوهش‌ها اولیه نشان داد که ویژگی‌های فیزیکی ـ شیمیایی آنتی‌ژن‌هایی که با سلول‌های T شناسایی می‌شوند با آن‌هایی که لنفوسیت‌های B و آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌نمایند، متفاوت است. این یافته‌ها به کشف نقش MHC در شناسایی آنتی‌ژن با سلول T منجر شد. چندین ویژگی شناسایی آنتی‌ژن برای لنفوسیت‌های T منحصر به فرد می‌باشد (جدول ۱-۶).

بیش‌تر لنفوسیت‌های T فقط پپتیدهای خطی کوتاه را شناسایی می‌کنند؛ در حالی‌که سلول‌های B به‌طور اختصاصی قادرند پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و مواد شیمیایی کوچک را شناسایی نمایند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول T فقط با آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه (منبع طبیعی پپتیدهای بیگانه) القا می‌شوند. در حالی‌که پاسخ‌های ایمنی هومورال، هم با پروتئین‌ها و هم آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی تحریک می‌گردند. برخی از سلول‌های T به هاپتن‌های شیمیایی کوچک نظیر دی‌نیتروفنل، اروشیول پیچک سمی[2] و بتالاکتام‌های آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین و حتی یون‌های فلز نیکل به‌طور اختصاصی پاسخ می‌دهند. در چنین شرایطی، به نظر می‌رسد که این‌هاپتن‌ها به پروتئین‌های خودی، مانند مولکول‌های MHC، متصل می‌شوند و سلول‌های T پپتیدهای متصل به این‌هاپتن‌ها را شناسایی می‌کنند. اختصاصی بودن سلول‌های T به پپتیدها در هر دو نوع سلول $CD4^+$ و $CD8^+$ دیده می‌شود. همان‌طور که در انتهای این فصل بیان می‌شود، جمعیت‌های کوچکی از سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی را شناسایی می‌کنند.

گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با مولکول‌های MHC اختصاصی هستند و این مولکول‌ها به پپتیدها (و نه دیگر

---

1. Major Histocompatibility Complex
2. Urushiol ofpoison ivy

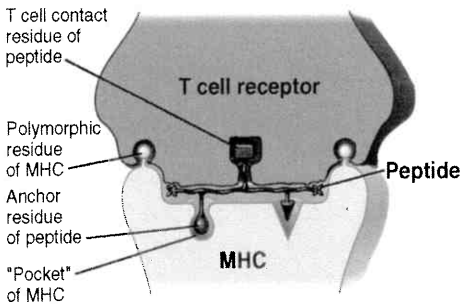
جدول ۱-۶ ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی را که لنفوسیت‌های T شناسایی می‌کنند

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های شناسایی شونده با لنفوسیت‌های T	توضیح
بیش‌تر سلول‌های T پپتیدها (و نه دیگر مولکول‌ها) شناسایی می‌کنند.	فقط پپتیدها متصل به MHC مود شناسایی قرار می‌گیرند.
سلول‌های T پپتیدهای خطی را شناسایی می‌کند و قادر به شناسایی شاخص‌های فضایی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی نمی‌باشند.	پپتیدهای خطی به شیار مولکول‌های MHC متصل می‌شود و ساختمان فضایی پروتئین طی تولید این پپتیدها از بین می‌رود.
سلول‌های T آنتی‌ژن‌های متصل به سلول (و نه آنتی‌ژن‌های محلول) را شناسایی می‌کنند.	سلول‌های T اشکال شبیه MHC را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC پروتئین‌های غشایی بوده که به‌طور پایدار به پپتیدها در سطح سلول متصل می‌شوند.
سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ به‌طور ترجیحی به آنتی‌ژن‌هایی متصل می‌شوند که به ترتیب از جایگاه‌های خارج سلولی و درون سلولی (سیتوزولی) مشتق شده باشند.	مسیرهای سرهم آوری شدن مولکول‌های MHC این اطمینان را حاصل می‌کند که مولکول‌های MHC II فقط پپتیدهایی که از پروتئین‌های خارج سلولی بلعیده شده به درون وزیکول‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشتق شده‌اند را عرضه کنند و مولکول‌های MHC I تنها پپتیدهای پروتئین‌های سیتوزولی را عرضه می‌کنند؛ CD4 و CD8 به ترتیب به بخش‌های غیرپلی‌ورفیک مولکول‌های MHC نوع I و II متصل می‌شود.

ساختارهای شیمیایی) متصل می‌شوند (شکل ۱-۶). گیرنده‌ها و سلول T (TCR) برای واکنش اختصاصی با مولکول‌های MHC که کار طبیعی آن‌ها عرضه پپتیدها است، تکامل یافته‌اند. همان‌طور که در فصل ۸ خواهیم دید، برای بلوغ کامل سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ به شناسایی مولکول‌های MHC نیاز داریم و چنین فرآیندی تضمین می‌کند که تمام سلول‌های T بالغ تنها محدود به شناسایی مولکول‌های MHC متصل به آنتی‌ژن گردند، مولکول‌های MHC می‌توانند به پپتیدها متصل شده و آن‌ها را عرضه کنند و دیگر ساختارهای شیمیایی را عرضه نمی‌کنند و به این دلیل بیش‌تر سلول‌های T فقط پپتیدها را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC بسیار چند شکل (پلی‌مورف) هستند و گوناگونی بین مولکول MHC افراد بر اتصال پپتید و نیز شناسایی سلول T تأثیر می‌گذارد. هر سلول T فقط قادر به شناسایی یک پپتید اختصاصی آن هم در سطح فقط یکی از انواع بسیار متنوع مولکول MHC است. این پدیده *محدودیت به MHC*[1] نام دارد و اساس مولکولی آن در ادامه همین فصل شرح داده خواهد شد. بحث مربوط به عرضه آنتی‌ژن با شرح چگونگی برداشت و انتقال آنتی‌ژن به سلول‌های T به کمک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آغاز می‌گردد.

برداشت آنتی‌ژن و کارهای سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

درک این مطلب که به سلول‌های گوناگونی غیر از سلول‌های T برای عرضه آنتی‌ژن‌ها به لنفوسیت‌های T نیاز داریم. نخستین‌بار از پژوهش‌هایی به‌دست آمدکه در آن‌ها



شکل ۱-۶. مدلی برای شناسایی مجموعه پپتید MHC با کمک سلول T. شکل شماتیک نحوه اتصال مولکول MHC را نشان می‌دهد. گیرنده سلول T دو ناحیه پلی‌مورفیک را در مولکول MHC و یک بخش از پپتید را شناسایی می‌کند.

1. MHC-restriction

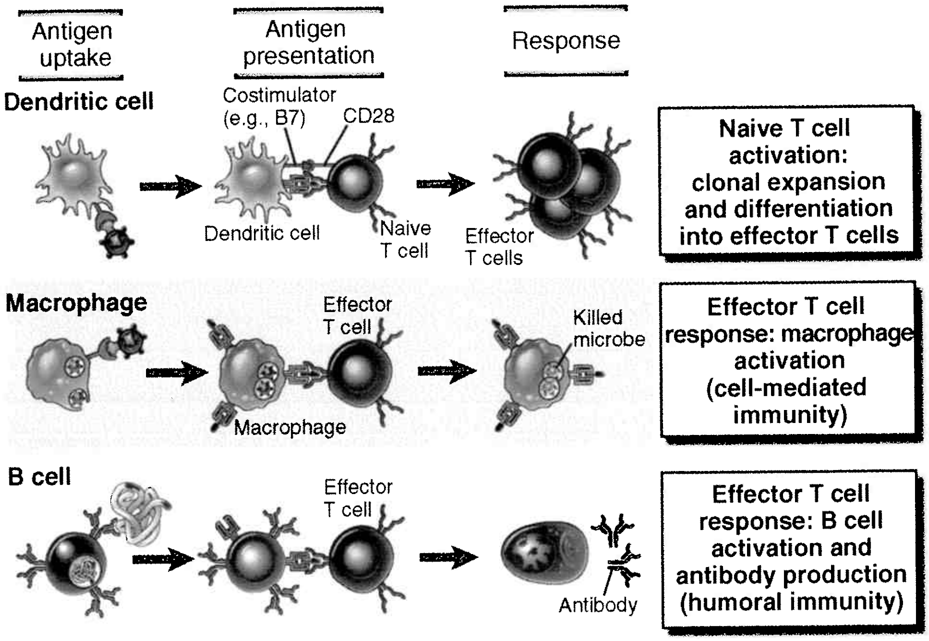
آنتی‌ژن‌های پروتئینی محرک پاسخ‌های سلول T، نشان‌دار شده و به موش تزریق شدند تا مشخص شود که کدام سلول‌ها این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و به آن‌ها متصل می‌شوند. نتایج غیرمنتظره حاکی از همراهی سلول‌های غیر T با این آنتی‌ژن‌های تزریق‌شده بود. این تجربیات به‌سرعت با پژوهش‌ها دیگر تأیید شد. در این پژوهش‌ها مشخص شد که آنتی‌ژن‌های پروتئینی تزریق‌شده به موش در حالت متصل به ماکروفاژها در مقایسه با آنتی‌ژن‌های آزاد (با مولاریته یا غلظت یکسان)، خاصیت ایمنی‌زایی بیش‌تری دارند. احتمال دارد جمعیت‌های ماکروفاژی که در این پژوهش‌ها شناسایی شدند، دارای سلول‌های دندریتیک بودند چرا که همان‌طور که در ادامه می‌آید، سلول‌های T مبتدی در حضور سلول‌های دندریتیک بیش‌ترین فعال‌شدگی را از خود نشان می‌دهند. در تجربیات بعدی، سلول‌های $CD4^+$ T در محیط کشت سلولی قادر به پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نبودند ولی با افزودن سلول‌های T، مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به محیط کشت، پاسخ‌های خیلی خوبی از خود نشان می‌دادند. این نتایج منجر به این یافته شد که مرحله حیاتی در القای پاسخ سلول T، عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T در سطح دیگر سلول‌ها است، بنابراین واژه سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) ابداع شد. ماکروفاژها نخستین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بودند که شناسایی و سلول‌های T $CD4^+$ کمکی به آن‌ها پاسخ می‌دادند. به‌زودی روشن شد که چندین جمعیت سلولی در موقعیت‌های مختلف می‌توانند کارکرد APC داشته باشند (در ادامه بحث می‌شود). به‌طور قراردادی هنوز واژه APC به سلول‌های تخصص‌یافته عرضه‌کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T $CD4^+$ گفته می‌شود. در این فصل می‌خوانید که همه سلول‌های هسته‌دار می‌توانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T عرضه کنند. ولی به آن‌ها APC، گفته نمی‌شود. در ادامه برخی از ویژگی‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های $CD4^+$ T آمده است.

حال بحث خود را پیرامون بعضی از ویژگی‌های کلی APCها و لنفوسیت‌های $CD4^+$ T آغاز می‌کنیم.

* ***انواع مختلفی از سلول‌ها در نقش سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن قادر به فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی و هم‌چنین سلول‌های T اجرایی تمایزیافته می‌باشند*** (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶). سلول‌های دندریتیک[1] کارآمدترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی و بنابراین برای آغاز پاسخ‌های سلول T هستند. ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B نیز دارای نقش عرضه‌کنندگی آنتی‌ژن، البته بیش‌تر برای سلول‌های $CD4^+$ T کمکی خاطره (تا سلول‌های T مبتدی) می‌باشند. این نقش (عرضه آنتی‌ژن) آن‌ها در ادامه این فصل و نیز در فصل‌های دهم و دوازدهم با جزئیات بیش‌تر بررسی می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B مولکول‌های MHC کلاس II و دیگر مولکول‌های محرک سلول‌های T را بارز می‌سازد و بنابراین قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های $CD4^+$ T می‌باشند. به همین دلیل این سه دسته سلول را سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن[2] می‌گویند. بااین‌حال گاهی این واژه فقط برای سلول‌های دندریتیک به‌کار می‌رود زیرا این سلول‌ها فقط برای برداشت و عرضه آنتی‌ژن تخصص یافته‌اند و با توجه به این امر آن‌ها توانایی آغاز پاسخ‌های سلول T را دارند.

* ***سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، مجموعه‌های پپتید ـ MHC را برای شناسایی شدن با سلول‌های بیش‌تری که برای پاسخ کامل سلول‌های T مورد نیاز است را فراهم می‌کنند.*** از آنجا که آنتی‌ژن نخستین پیام می‌باشد، این محرک‌ها گاهی پیام‌های ثانویه[3] نامیده می‌شوند. بیش‌تر برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی اهمیت داشته و برای سلول‌های اجرایی از پیش فعال‌شده و سلول‌های خاطره از اهمیت کم‌تری برخوردارند. این مولکول‌های غشایی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که سلول‌های T را فعال می‌سازند، کمک محرک سلول‌های T[4] نامیده می‌شوند چرا که با آنتی‌ژن‌ها برای تحریک سلول T همکاری می‌کنند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با ترشح

1. Dendritic cells
2. Professional antigen-presenting cells
3. Second signals
4. Costimulator



شکل ۲-۶. فعالیت‌های سلول‌های عرضه‌کننده مختلف آنتی‌ژن. سه نوع سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $CD4^+$ T در مراحل مختلف و انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. نکته‌ای که می‌بایست مورد توجه قرار گیرد آن که سلول‌های T اجرایی با تولید سایتوکاین‌ها و نیز بیان مولکول‌های سطحی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B را فعال می‌کنند؛ این موضوع در فصل‌های بعدی توصیف می‌شود

سایتوکاین‌ها نیز نقش مهمی در تمایز سلول T به سلول‌های اجرایی دارند. این کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها در فصل دهم تشریح می‌شوند.

- ***کارکرد عرضه آنتی‌ژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در برخورد با فرآورده‌های میکروبی افزایش می‌یابد.*** دلیلی که سیستم ایمنی به میکروب‌ها بهتر از مواد بی‌ضرر غیرمیکروبی پاسخ می‌دهد، همین است. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها گیرنده‌های شبه Toll و دیگر حس‌گرهای میکروبی را بارز می‌سازند (بازگشت به فصل ۴). این گیرنده‌ها و حس‌گرها با افزایش بروز مولکول‌های MHC و کمک محرک‌ها (و در نتیجه افزایش کارایی عرضه آنتی‌ژن)، و نیز با تحریک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به تولید سایتوکاین‌ها، پاسخ سلول‌های T و پاسخ به میکروب‌ها را تحریک می‌کنند. افزون بر این، سلول‌های دندریتیکی که با میکروب‌ها فعال شده‌اند، گیرنده‌های کموکاینی را بارز می‌سازند. این امر سبب تحریک مهاجرت آن‌ها به جایگاه‌های حضور سلول‌های T به آنتی‌ژن خالص پروتئینی، باید آنتی‌ژن را به همراه موادی موسوم به همیار (ادجوانت[1]) تجویز کرد. همیارها با فرآورده‌های میکروبی نظیر مایکوباکتریوم‌های کشته‌شده (که در آزمایش‌ها تقلید می‌کنند و سبب افزایش کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها و نیز افزایش کارکردهای عرضه آنتی‌ژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌شوند.
- ***سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن با عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T پیامی از این لنفوسیت‌ها دریافت می‌کنند که کارکرد عرضه آنتی‌ژن را در آن‌ها افزایش***

1. Adjuvant

جدول ۲-۶ ویژگی‌ها و کارکردهای سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

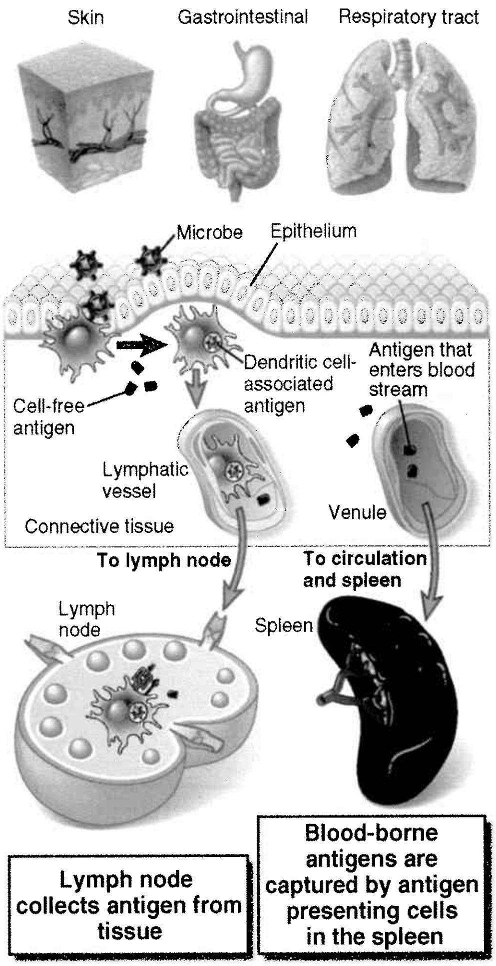
نوع سلول	بیان مولکول‌های MHC نوع II	بیان مولکول‌های کمک محرک	کارکرد اصلی
سلول‌های دندریتیک	بطور ذاتی؛ افزایش ناشی از بلوغ سلولی؛ افزایش تحت تأثیر IFN-γ	به‌طور ساختاری؛ افزایش به دنبال بلوغ؛ القاشدنی تحت تأثیر IFN-γ و CD40-CD40L	آغاز پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های
ماکروفاژها	کم و یا منفی؛ قابل القا با IFN-γ	القاشدنی تحت تأثیر LPS، IFN-γ و برهم‌کنش CD40-CD40L	از مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی سلولی (افزایش کشندگی میکروب‌های بلعیده شده تحت تأثیر سلول T)
لنفوسیت‌های B	به‌طور ذاتی؛ افزایش تحت تأثیر IL-4	القاشدنی به‌واسطه سلول‌های T (برهم‌کنش CD40-CD40L) و اتصال متقاطع گیرنده آنتی‌ژن	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T کمکی (CD+) در پاسخ‌های ایمنی هومورال (برهم‌کنش‌های سلول B و T هم‌جنس)
سلول‌های اندوتلیال رگی	القاشدنی با IFN-γ؛ به‌طور ذاتی در انسان	کم، ممکن است قابل القا باشد	در افزایش احتمال فعال‌سازی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در جایگاه‌های حضور آنتی‌ژن نقش دارند
انواع سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیال	قابل القا با IFN-γ	شاید وجود نداشته باشد	کارکرد فیزیولوژیک مشخصی شناسایی نشده است، نقش احتمالی در بیماری‌های التهابی

IFN-γ= اینترفرون گاما؛ IL-4= اینترلوکین -۴؛ LPS= لیپوپلی‌ساکارید

می‌دهد. به‌طور ویژه، سلول‌های $CD4^+$ T با شناسایی آنتی‌ژن و دریافت پیام‌های کمک محرکی، در سطح خود مولکول‌هایی بروز می‌دهد. از جمله مهم‌ترین این CD40 در سطح سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها متصل می‌شود. سلول‌های T، سایتوکاین‌هایی از قبیل اینترفرون گاما (IFN-γ) نیز تولید می‌کنند که به گیرنده این سایتوکاین‌ها بر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند. برآیند پیام‌های CD40 و سایتوکاین‌ها که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را فعال می‌کنند، به افزاش توانایی این سلول‌ها در پردازش و عرضه آنتی‌ژن و در نتیجه به افزایش بروز کمک محرک‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها از آن‌ها می‌انجامد. این امر افزایش فعال‌سازی سلول‌های T را به همراه دارد. این برهم‌کنش دوطرفه بین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌های T شناسایی‌کننده آنتی‌ژن، چرخه بازخورد (فیدبک) مثبتی است که به تقویت اسخ ایمنی کمک می‌کند (بازگشت به فصل ۹).

نقش سلول‌های دندریتیک در برداشت و عرضه آنتی‌ژن

پاسخ‌های اولیه سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی در اعضای لنفوئید محیطی آغاز می‌گردد، جایی که آنتی‌ژن‌های پروتئینی پس از جمع‌آوری از محل‌های ورودشان به این مکان‌ها انتقال می‌یابند (شکل ۳-۶). معمول‌ترین راه‌هایی که آنتی‌ژن‌های بیگانه مانند میکروب‌ها از آن وارد بدن میزبان می‌شوند، پوست و پوشش‌های مخاطی معده‌ای - روده‌ای و تنفسی می‌باشد. افزون بر این، احتمال دارد آنتی‌ژن‌های میکروبی در هر بافتی که میکروب‌ها در آن جایگزین شود نیز وجود داشته باشند. پوست و پوشش‌های مخاطی و اندام پارانشیمی دارای مویرگ‌های لنفاوی فراوانی هستند که لنف را از این مناطق به گره‌های لنفاوی انتقال می‌دهند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (به‌ویژه در ابتدا سلول‌های دندریتیک) با برداشت بخشی از آنتی‌ژن‌ها، آن‌ها را وارد رگ‌های لنفاوی و مایع لنف می‌کنند. بخش دیگر آنتی‌ژن‌ها به شکل آزاد وجود خواهد داشت. بنابراین لنف حاوی آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول‌ها و محلول



شکل ۳-۶. راه‌های ورود آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌های میکروبی به‌طور معمول از طریق پوست و لوله گوارشی و تنفسی وارد بدن شده، محلی که آن‌ها به نام سلول‌های دندریتیک افتاده و به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای برده می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که از طریق جریان خون وارد بدن می‌شوند را سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در طحال برداشت می‌کنند.

موجود در این بافت‌ها است. گره‌های لنفاوی که در طول مسیر رگ‌های لنفاوی قرار دارند مانند فیلتری در نقاط متعدد، لنف و آنتی‌ژن‌های تغلیظ شده در آن را پیش از رسیدن به خون تصفیه می‌نمایند (بازگشت به فصل ۲). آنتی‌ژن‌هایی که از صافی‌های گره‌های لنفاوی عبور می‌کنند و وارد جریان خون می‌شوند با شیوه‌های مشابهی در طحال تصفیه خواهند شد.

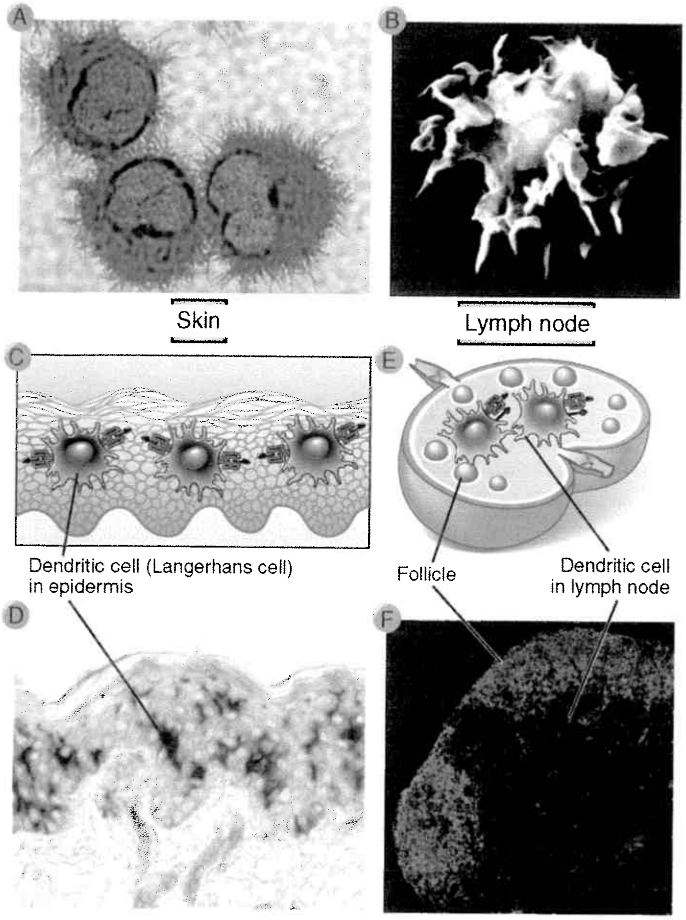
سلول‌های دندریتیک بهترین سلول‌هایی هستند که برای برداشت، انتقال و عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T طراحی شده‌اند. در ادامه به شرح ویژگی‌های اصلی و کارکرد آن‌ها در آغاز پاسخ‌های سلول T پرداخته می‌شود.

ریخت‌شناسی[1] و جمعیت‌های مختلف سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک (DC) نخست به‌عنوان جمعیتی از سلول‌ها در طحال موش کشف شدند و از لحاظ ریخت‌شناسی دارای ویژگی‌هایی بودند که شامل برجستگی‌های غشایی یا برآمدگی‌های خارمانندی بود که شبیه دندریت‌های نورون‌ها بودند (شکل ۴-۶). این سلول‌ها در بیش‌تر بافت‌های بدن حضور داشته، اعضای لنفوئید غنی از آن‌ها می‌باشند و نیز در مناطقی که با عوامل بیرونی محیطی مانند پوست، مجاری گوارشی و تنفسی در تماس می‌باشند، یافت می‌گردند. بیش‌تر سلول‌های دندریتیک به استثنای **سلول‌های لانگراهانس** پوست که از پیش‌سازهای جنینی منشأ گرفته و پیش از تولد در پوست جای می‌گیرند، به‌نظر می‌رسد که از پیش‌سازهای بالغ مغز استخوان ایجاد می‌شوند بازگشت به شکل ۴-۲). اکنون روشن شده است که دو جمعیت اصلی از سلول‌های دندریتیک وجود دارد که در ویژگی‌های ظاهری (فنوتیپی) و کارهای اصلی‌شان متفاوت هستند (جدول ۳-۶).

* سلول‌های دندریتیک کلاسیک (هم‌چنین سلول‌های دندرتییک معمول) نخستین‌بار براساس ویژگی‌های ریخت‌شناسی و توانایی آن‌ها در تحریک نیرومند پاسخ‌های سلول T شناسایی شدند و بیش‌ترین تعداد سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفوئید مربوط به این گروه می‌باشد. بیش‌تر آن‌ها از پیش‌سازهای میلوئید می‌باشند که از مغز استخوان به اعضای لنفوئید و غیرلنفوئید مهاجرت کرده و در آن نواحی به سلول‌های دندریتیک مقیم تمایز می‌یابند. مشابه ماکروفاژهای بافتی، آن‌ها پیوسته محیطی را که در آن جای گرفته‌اند،

1. Morphology



شکل ۴-۶. سلول‌های دندریتیک. (A) تصویر میکروسکوپ نوری از سلول‌های دندریتیک از محیط کشت از پیش‌سازهای مغز استخوان می‌باشد. **(B)** تصویر میکروسکوپ الکترونی از برآمدگی‌های بزرگ غشای یک سلول دندریتیک. **(D,C)** سلول‌های دندریتیک در پوست که به‌طور شماتیک **(C)** و در مقطعی از پوست **(D)** نشان داده شده است. سلول‌ها با آنتی‌بادی اختصاصی سلول‌های لانگرهانس رنگ‌آمیزی شده‌اند (آبی‌رنگ). **(F,E)** سلول‌های دندریتیک در گره لنفاوی که به‌طور شماتیک **(E)** و در مقطعی از گره لنفاوی موشی **(F)** نشان داده شده است. این سلول‌ها با آنتی‌بادی‌های فلوئورسانس‌دار ضد سلول‌های B در فولیکول‌ها (سبز) و ضد سلول‌های دندریتیک در ناحیه سلول T (قرمز) رنگ‌آمیزی شده‌اند.

نمونه‌برداری می‌کنند. برای نمونه، در روده به‌نظر می‌رسد سلول‌های دندریتیک زوائدی را از خود به بیرون رانده که از میان سلول‌های اپی‌تلیال روده عبور کرده و به درون مجرا گسترانده می‌شوند، سپس ممکن است در آن‌جا آنتی‌ژن‌های موجود در مجرای روده را برداشت کنند. سلول‌های لانگرهانس جمعیتی از سلول‌های دندریتیکی هستند که در اپی‌درم قرار دارند. آن‌ها چنین نقشی را در برخورد با آنتی‌ژن‌های پوستی، ایفا می‌کنند.

زمانی که عفونت یا التهاب وجود ندارد، سلول‌های دندریتیک کلاسیک، آنتی‌ژن‌های بافتی را برداشت کرده و به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده مهاجرت می‌کنند اما سایتوکاین‌ها و مولکول‌هایی را که برای القای کارآمد پاسخ‌های ایمنی مورد نیاز است، نمی‌سازند. کارکرد این سلول‌های دندریتیک ممکن است عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T غیرخودواکنش‌گر باشد که نتیجه آن غیرفعال‌سازی یا مرگ سلول‌های T و یا تولید سلول‌های T تنظیمی می‌باشد.

این سازوکارها برای پایداری تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی مهم هستند (بازگشت به فصل ۱۵). در برخورد با میکروب‌ها یا سایتوکاین‌ها، سلول‌های دندریتیک فعال می‌شوند یعنی مولکول‌های کمک محرک خود را فراتنظیم[1] می‌کنند (افزایش می‌دهند)، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌سازند و از بافت‌های محیطی به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده،

1. Upregulate

جدول ۳-۶ زیر جمعیت‌های اصلی سلول‌های دندریتیک

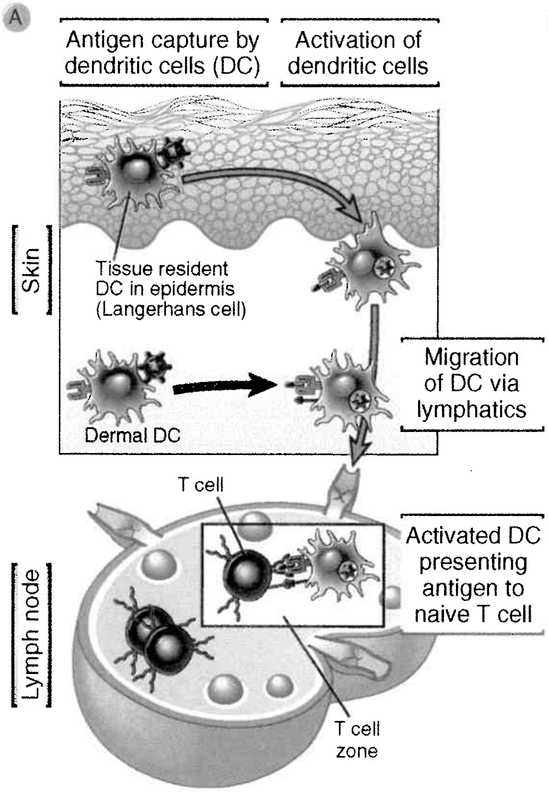
ویژگی	DCهای کلاسیک (معمول)		DCهای پلاسماسیتوئید
	اصلی	عرضه‌کننده متقاطع	
شاخص‌های سطحی	BDCA-1⁺ CD1c⁺ (انسان) CD11c⁺ CD11b⁺ (موش)	BDCA-3/CD141⁺, CLEC9A⁺ (انسان) CD8⁺, CD11c⁺ در تیموس و CD103⁺ در بافت‌های محیطی (موش)	BDCA-2/CD303⁺ (انسان) CD11b و CD11c کم یا منفی B220⁺ (موش)
TLRهای بروز یافته	مقادیر بالای TLR2,3,4,5,8,9	TLR3,11	مقادیر بالای TLR7,9
سایتوکاین‌های اصلی تولید شده	IL-6 و TNF و IL-23 و IL-12	IL-6 و TNF و IL-23 و IL-12	اینترفرون نوع I
کارهای اصلی که گمان می‌رود انجام دهند	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی ایمنی تطبیقی: برداشت و عرضه آنتی‌ژن‌ها، به‌طور عمده به سلول‌های CD8⁺ T	ایمنی تطبیقی: برداشت و عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های CD8⁺ T	ایمنی ضدویروس: پاسخ ذاتی اولیه، آماده‌سازی سلول‌های T برای پاسخ‌های ضدویروسی

دیگر زیر گروه‌های سلول‌های دندریتیک براساس بروز شاخص‌های سطحی گوناگون یا مهاجرت به جایگاه‌های بافتی توصیف شده‌اند (DCهای شبه لانگرهانس از اپی‌تلیوم و DCهای بینابینی از بافت‌ها). توجه داشته باشید که تمام DCهامولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت که می‌توانند از مونوسیت‌های خونی کشت داده شده با سایتوکاین‌های گوناگون ایجاد شوند، DC14 و DC-SIGN را بروز می‌دهند. این سلول‌ها از زیرگروه‌های فوق، مجزا می‌باشند و ممکن است در بدن زنده (in vivo) در طی واکنش‌های التهابی به‌وجود آیند. تمام DCهای غیرفعال شده ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را عرضه کرده و در حفظ تحمل به خود نقش داشته باشند. این کارکرد فرضی در جدول گفته نشده است.

مهاجرت می‌کنند که در آن‌جا پاسخ‌های سلول T را آغاز می‌کنند (بعدها بحث خواهد شد).

سلول‌ها دندریتیک کلاسیک است به دو گروه اصلی تقسیم شوند، زیرگروه که براساس بروز بالای BDCA-1/CD1c در انسان‌ها یا بروز اینتگرین CD11b در موش‌ها شناسایی شد، قوی‌ترین آغازکننده پاسخ‌های سلول $CD4^+$ می‌باشد. زیرگروه دیگر، که براساس برخوز BDCA-3 در انسان‌ها یا در موش‌ها به‌علت بروز CD8 در بافت‌های لنفوئید یا اینتگرین CD103 در بافت‌های محیطی شناسایی شدند، در فرآیند عرضه متقاطع (بعدها در این فصل شرح داده می‌شود) بسیار کارآمد می‌باشند. برخی سلول‌های دندریتیک ممکن است در شرایط خاصی مانند التهاب از مونوسیت‌ها مشتق شوند.

- سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید، از لحاظ ریخت‌شناسی شبیه پلاسماسل‌ها بوده که فقط پس از فعال‌شان ویژگی‌های ظاهری و کارکردی سلول‌های دندریتیک را به‌دست می‌آورند. این سلول‌ها از همان پیش‌سازی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند که سلول‌های دندریتیک کلاسیک را می‌سازند و در خون و به تعدادکم در اعضای لنفوئید یافت می‌شوند. این سلول‌ها برخلاف سلول‌های دندریتیک کلاسیک خاصیت بیگانه‌خواری ضعیفی داشته و از آنتی‌ژن‌های پیرامون خود نمونه‌برداری نمی‌کنند. کارکرد اصلی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید ترشح مقادیر فراوان اینترفرون‌های نوع I در پاسخ به عفونت‌های ویروسی است (بازگشت به فصل ۴). هم‌چنین در پاسخ‌های ویروسی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید به سلول‌هایی شبیه سلول‌های دندریتیک کلاسیک تمایز می‌یابند و در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T اختصاصی ویروس نقش بازی می‌کنند.



B

	Tissue resident dendritic cell	Activated dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	–
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	– or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	$\sim 10^6$	$\sim 7 \times 10^6$

شکل ۵-۶. نقش سلول‌های دندریتیک در برداشت و عرضه‌آنتی‌ژن. سلول‌های دندریتیک نابالغ در پوست (سلول‌های لانگرهانس) یا درم (DC های درمی) آنتی‌ژن‌های اپیدرمی را برداشت کرده و به گره‌های لنفاوی مجاور منتقل می‌کنند. طی این مهاجرت سلول‌های دندریتیک بالغ شده و به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با صلاحیت تبدیل می‌شوند. جدول مقابل بعضی از تغییراتی را که طی بلوغ سلول دندریتیک رخ می‌دهند و برای اعمال این سلول‌ها حایز اهمیت می‌باشند را به‌طور خلاصه نشان می‌دهد.

برداشت و انتقال آنتی‌ژن با سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک که در اندام‌های پوششی و بافت‌ها قرار دارند. آنتی‌ژن‌ها را برداشت می‌کنند و به گره‌های لنفاوی انتقال می‌دهند (شکل ۵-۶). سلول‌های دندریتیک در حال استراحت (نابالغ)، گیرنده‌های غشایی نظیر لکتین‌های نوع C بارز می‌کنند که به میکروب‌ها متصل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک از این گیرنده‌ها برای برداشت و اندوسیتوز میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های آن‌ها و به راه‌اندازی فرآیندی که طی آن پروتئین‌ها به پپتیدهای قابل اتصال به مولکول‌های MHC تبدیل می‌شوند، استفاده می‌نمایند. جدا از اندوسیتوز و بیگانه‌خواری به کمک گیرنده، سلول‌های دندریتیک قادر به جذب آنتی‌ژن‌ها بامیکروپینوسیتوز و ماکروپینوسیتوز می‌باشند. فرآیندهای فوق به گیرنده‌های شناساگر اختصاصی نیاز نداشته و هر آنچه که در نزدیکی سلول‌های دندریتیک است را به صورت مایع جذب می‌کنند. هم‌زمان با برداشت آنتی‌ژن‌ها، سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌ها با شناسایی فرآورده‌های میکروبی از طریق گیرنده‌های شبه Toll و دیگر حس‌گرهای میکروبی در تکامل پاسخ‌های ایمنی ذاتی ایفای نقش می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). این پیام‌ها و نیز سایتوکاین‌های تولیدشده در پاسخ به میکروب‌ها مانند عامل نکروزدهنده تومور (TNF)، موجب فعال شدن

سلول‌های دندریتیک می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده که سلول‌های دندریتیک بالغ نیز نامیده می‌شوند، چسبندگی خود را به سطوح اپی‌تلیال و بافت‌ها از دست داده و به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کند. سلول‌های دندریتیک هم‌چنین بروز نوعی گیرنده کموکاینی به‌نام CCR7 را آغاز می‌کنند که برای دو کموکاین تولیدی در نواحی سلول T گره‌های لنفاوی (CCL19 و CCL21) اختصاصی است. این کموکاین‌ها، سلول‌های دندریتیک حامل آنتی‌ژن‌های میکروبی را به نواحی سلول T گره‌های لنفاوی منطقه‌ای، جذب می‌نمایند. همان‌طور که در فصل سوم بیان شد، سلول‌های T مبتدی نیز CCR7 را بروز می‌دهند و این امر علت مهاجرت سلول‌های T مبتدی به نواحی از گره‌های لنفاوی است که سلول‌های دندریتیک حامل آنتی‌ژن تمرکز یافته‌اند (بازگشت به فصل ۳). استقرار سلول‌های دندریتیک فعال‌شده حامل آنتی‌ژن و سلول‌های T مبتدی، احتمال شناسایی آنتی‌ژن با گیرنده‌های سلول‌های T را به حداکثر می‌رسد.

روند بالغ‌شدن هم‌چنین باعث می‌شود که سلول‌های دندریتیک از سلول‌هایی با کارایی برداشت آنتی‌ژن به سلول‌هایی با توانایی عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T مبتدی و فعال‌سازی آن‌ها، تبدیل گردند. سلول‌های دندریتیک بالغ مقدار فراوانی مولکول‌های MHC متصل به پپتید و هم‌چنین مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T را بارز می‌کنند. بنابراین سلول‌های ساکن در گره‌های لنفاوی به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن کارآمد با توانایی فعال‌کردن لنفوسیت‌های T، تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T مبتدی که در گره‌های لنفاوی بازگرش می‌کنند. با این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مواجه شده و آن‌هایی که برای مجموعه عرضه‌شده پپتید ـ MHC اختصاصی باشند، فعال می‌گردند. این فرآیند نخستین مرحله القای پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی است.

ممکن است، آنتی‌ژن‌هایی که به گره‌های لنفاوی منتقل می‌شوند به‌صورت محلول نیز باشند. سلول‌های دندریتیک ساکن در گره‌های لنفاوی و طحال به ترتیب با برداشت آنتی‌ژن‌های موجود در لنف و خون، امکان بالغ‌شدن با این فرآورده‌های میکروبی را دارند. لنف از طریق رگ‌های آوران وارد گره لنفاوی و ناحیه سینوس زیرکپسولی آن می‌شود. مقداری از لنف وارد مجاری سلول شبکه‌ای فیبروبلاست (FRC) می‌شود. این مجاری از سینوس‌ها منشأ گرفته و عرض ناحیه قشری (کورتکس) را می‌پیمایند (بازگشت به فصل ۲). در این مجاری، در بین سلول‌های شبکه‌ای، سلول‌های دندریتیک بین انگشتی قرار دارند که آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی کم را استخراج می‌کنند. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیکی که آنتی‌ژن‌ها را به ناحیه قشری منتقل کرده‌اند، دیگر آنتی‌ژن‌های موجود در سینوس زیرکپسولی را برداشت می‌کنند. سلول‌های B گره‌های لنفاوی نیز احتمال دارد که آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و آن‌ها را برداشت کنند. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های B پس از برداشت آنتی‌ژن، آن را پردازش و به سلول‌های T مبتدی و سلول‌های T اجرایی که در برخورد قبلی با آنتی‌ژن تحریک شده‌اند. عرضه می‌نمایند.

جمع‌آوری و غلیظ سازی آنتی‌ژن‌های بیگانه در گره‌های لنفاوی با دو سازگاری دیگر از لحاظ آناتومی، البته با کارکردی مشابه، کامل می‌شود. نخست آن‌که، سطوح مخاطی دستگاه گوارش و تنفس افزون بر مویرگ‌های لنفاوی ثانویه هستند که می‌توانند به‌طور مستقیم محتویات درون مجرا را از نظر وجود آنتی‌ژن بررسی کنند. شناخته‌شده‌ترین این اندام‌های لنفوئیدی مخاطی پلاک‌های پی‌یر درون ایلئوم و لوزه‌های حلقی می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۴). دوم این‌که، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در طحال، جریان خون را از نظر وجود آنتی‌زن وارسی می‌کنند. ممکن است چنین آنتی‌ژن‌هایی به‌طور مستقیم از بافت‌ها و یا از طریق لنف مجرای سینه‌ای، وارد خون شده باشند.

عمل عرضه کنندگی آنتی‌ژن در سلول‌های دندریتیک

بسیاری از پژوهش‌ها در شرایط آزمایشگاه (in vitro) و بدن زنده (in vivo) ثابت کرده‌اند که القای پاسخ‌های ایمنی اولیه با واسطه سلول T در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، نیازمند برداشت و عرضه این آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T توسط سلول‌های دندریتیک است. این حالت اولین‌بار در مورد پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T دیده شده ولی امروزه می‌دانیم که درمورد پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T نیز صدق می‌کند.

چندین ویژگی، سلول‌های دندریتیک را به کارآمدترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای برانگیختن پاسخ‌های اولیه سلول T تبدیل کرده است.

- سلول‌های دندریتیک از نظر استراتژیک در محل‌های معمول ورود میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بیگانه (در مناطق پوششی) و یا در اعضایی که احتمال دارد میکروب‌ها در آن‌ها تجمع یابند، مستقر می‌شوند.
- سلول‌های دندریتیک گیرنده‌هایی را بارز می‌کنند که آن‌ها را قادر به برداشت و پاسخ به میکروب‌ها می‌نماید.
- این سلول‌ها به‌طور ترجیحی به نواحی سلول T در گره‌های لنفاوی مهاجرت کرده که در آن لنفوسیت‌های T مبتدی برای جستجوی آنتی‌ژن‌های بیگانه گردش می‌کنند و هم‌چنین سلول‌های T مبتدی از جریان خون به همان نواحی گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک بالغ مقادیر زیادی از مجموعه پپتید ـ MHC، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌های مورد نیاز برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T مبتدی را بروز می‌دهند.

سلول‌های دندریتیک قادرند سلول‌های آلوده را ببلعند و آنتی‌ژن‌های این سلول‌ها را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T عرضه نمایند. سلول‌های دندریتیک بهترین سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای القای پاسخ‌های اولیه در سلول‌های $CD8^+$ T می‌باشند. اما مشکل خاصی ایجاد شود زیرا آنتی‌ژن‌هایی که این لنفوسیت‌ها شناسایی می‌کنند را هر نوع سلول آلوده به ویروس (و نه به‌طور الزامی سلول‌های دندریتیک) تولید می‌کنند. برخی از سلول‌های دندریتیک تخصص‌یافته توانایی خاصی برای بلعیدن سلول‌های آلوده به ویروس یا اجزای سلولی و عرضه آنتی‌ژن‌های این سلول‌ها به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T دارند. این روند به نام عرضه متقاطع یا آماده‌سازی متقاطع موسوم بوده و در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرد.

کارکردهای دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

هر چند سلول‌های دندریتیک در آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T نقش مهمی دارند. دیگر انواع سلول‌ها نیز سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در موقعیت‌های دیگری می‌باشند (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶).

- ***در پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول، ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های حاصل از میکروب‌های بلعیده شده را به سلول‌های T اجرایی عرضه می‌نمایند. سلول‌های T اجرایی، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌نمایند.*** این روند مسیر اصلی پاسخ‌های ایمنی سلولی و ازدیاد حساسیت دیررس می‌باشد (بازگشت به فصل ۱) مونوسیت‌ها در گردش خون نیز قادرند به هر جایگاه عفونت و التهاب مهاجرت نمایند. در این جایگاه‌ها مونوسیت به ماکروفاژ تمایز یافته و میکروب‌ها را پس از بلعیدن، از بین می‌برد. هم‌چنین سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های میکروبی عرضه‌شده با ماکروفاژها را شناسایی و با ایجاد پیام‌هایی موجب افزایش فعالیت‌های میکروب‌کشی این ماکروفاژها می‌شوند.
- ***در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به درون کشیده و پپتیدهای پردازش‌شده حاصل از این پروتئین‌ها را به کمک سلول‌های T کمکی عرضه می‌نمایند.*** این کارکرد سلول‌های B در عرضه کردن آنتی‌ژن برای تولید آنتی‌بادی وابسته به سلول T[1] ضروری می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲).
- ***همه سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهایی که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی منشأ گرفته‌اند را به لنفوسیت‌های CD_8^+ T عرضه کنند.*** به‌طور کلی همه سلول‌های هسته‌دار به عفونت‌های ویروسی و جهش‌های سرطان‌زا مستعد هستند. بنابراین بسیار مهم است که سیستم ایمنی بتواند آنتی‌ژن‌های سیتوزولی مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی و پروتئین‌های جهش یافته را در هر نوع سلول شناسایی کند. لنفوسیت‌های T (CTL) $CD8^+$ قادرند این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی و سلول‌های تولیدکننده آن را حذف کنند. سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ برخی از میکروب‌های بلعیده‌شده را نیز شناسایی می‌کنند. زیرا بعضی از این میکروب‌ها و یا

1. T cell-dependent antibody

آنتی‌ژن آن‌ها از درون وزیکول‌های بیگانه‌خواری به سیتوزول می‌گریزند.

- ***دیگر سلول‌هایی که مولکول‌های MHC کلاس I را بروز می‌دهند و ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند شامل سلول‌های اندوتلیال و برخی سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند.*** سلول‌های اندوتلیال رگ در انسان مولکول‌های MHC کلاس II را بارز می‌نمایند و احتمال دارد که آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T موجود در گردش خون که به دیواره رگ‌ها متصل شده‌اند، عرضه کنند. این امر در فراخوانی و فعال‌سازی سلول‌های T در واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول نقش دارد. سلول‌های اندوتلیال در عضو پیوندی نیز مورد هدف سلول‌های T واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن‌های پیوند قرار می‌گیرد (بازگشت به فصل ۱۷). سلول‌های مختلف اپی‌تلیالی و مزانشیمی، مولکول‌های MHC کلاس II را در پاسخ به IFN-γ بارز می‌نمایند. اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن از طریق این جمعیت‌های سلولی نامشخص است. از آن‌جا که این سلول‌ها مولکول‌های کمک محرک را بارز نمی‌کنند و نیز در پردازش پروتئین‌ها برای تشکیل مجموعه پپتید ـ MHC، کارا نمی‌باشند. بنابراین بعید است که نقش مهمی در اغلب پاسخ‌های سلول T داشته باشند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی به‌طور ذاتی مولکول‌های MHC را بارز نموده و نقش مهمی در عرضه مجموعه‌های پپتید ـ MHC به سلول‌های T در حال بالغ شدن در تیموس دارند. این امر در نقش بخشی از فرآیندهای گزینش که سبب شکل‌گیری گنجینه اختصاصی بودن سلول‌های T می‌شود، به‌شمار می‌آید (بازگشت به فصل ۸).

مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC)

کشف نقش مهم مولکول‌های MHC در روند شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$، شاخه ایمنی‌شناسی را متحول نمود و مسیر درک امروزه ما را در مورد فعال‌سازی و کارکرد لنفوسیت‌ها هموار ساخت.

کشف MHC

MHC موش (مجموعه H-2)

پیش از روشن‌شدن ساختار و کارکرد مولکول‌های MHC، وجود آن‌ها در پژوهش‌های مربوط به پیوند بافتی کشف شد. تجربیات پیوند پوست نشان داد که پیوند میان افراد نژادهای خالص مختلف پس‌زده می‌شود در صورتی‌که پیوند بین حیوانات یک نژاد خالص پذیرفته می‌شود. بنابراین مشخص شد که رد پیوند تحت کنترل ژن‌ها و ارثی است. در دهه ۱۹۴۰ جرج اسنل و همکارانش برای تحیل اساس ژنتیکی رد پیوند، نژادهای موش خالص را با آمیزش‌های مکرر بین موش‌های هم‌نژاد به‌وجود آورند. موش‌های خالص در همه جایگاه‌های ژنی هموزایگوت هستند (به این معنی که آن‌ها فقط یک آلل از هر ژن حتی ژن‌های پلی‌مورف را بروز می‌دهند). همه موش‌های خالص از یک نژاد، از نظر ژنتیکی نسبت به دیگر موش‌های همان نژاد یکسان (هم‌ژن) خواهند بود (یعنی همه آن‌ها آلل‌های یکسانی را بروز می‌دهند. نژادهای مختلف، آلل‌های گوناگون را بروز خواهند داد. در این حالت گفته می‌شود که موش‌های دو نژاد نسبت به هم آلوژن[1] هستند. موش‌های کانژنیک[2]، نژادهایی هستند که پیوند دیگر نژادها را رد می‌کنند، زیرا موش‌های دو نژاد کانژنیک مختلف در همه جایگاه‌های ژنی مشابه هستند و فقط از نظر جایگاه ژنی مورد آزمایش، با هم تفاوت دارند. محققین با پرورش موش‌های کانژنیک نشان دادند که ناحیه ژنی منفردی مسئول اصلی رد سریع پیوند می‌باشد. این ناحیه جایگاه اصلی سازگاری بافتی نامیده شد (histo به معنای بافت است). جایگاه ژنی خاصی که در موش کشف شد با یک ژن بر ری کروموزوم ۱۷ در ارتباط بود و آنتی‌ژن گروه خونی موسوم به آنتی‌ژن II را رمز می‌کرد. بنابراین، این جایگاه ناحیه سازگاری بافتی ـ ۲، یا به‌طور اختصار H-2 نامیده شد. در ابتدا گمان می‌کردند که این ناحیه فقط یک ژن دارد که سازگاری بافتی را کنترل می‌کند. ولی وقوع نوترکیبی در جایگاه ژنی H-2 در طی آمیزش نژادهای مختلف، بیانگر این واقعیت بود که چند ژن متفاوت ولی به هم پیوسته باید وجود داشته باشد که اغلب در رد پیوند نقش دارند. این

1. Allogeneic 2. Congenic

ناحیه ژنی به هم پیوسته که رد پیوند را کنترل می‌کرد، به نام مجموعه اصلی سازگاری[1] یا MHC نامیده شد. در زمان آزمایشات اولیه هنوز مشخص نشده بود که بخش اعظم رد پیوند با میانجی‌گری سلول T است (بازگشت به فصل ۱۷). در نتیجه تعجب‌آور نیست که بین ژن‌های MHC که مولکول‌های متصل‌شونده به آنتی‌ژن را می‌سازند و مورد شناسایی سلول‌های T قرار می‌گیرند. ارتباط وجود داشته باشد.

MHC انسان (HLA)

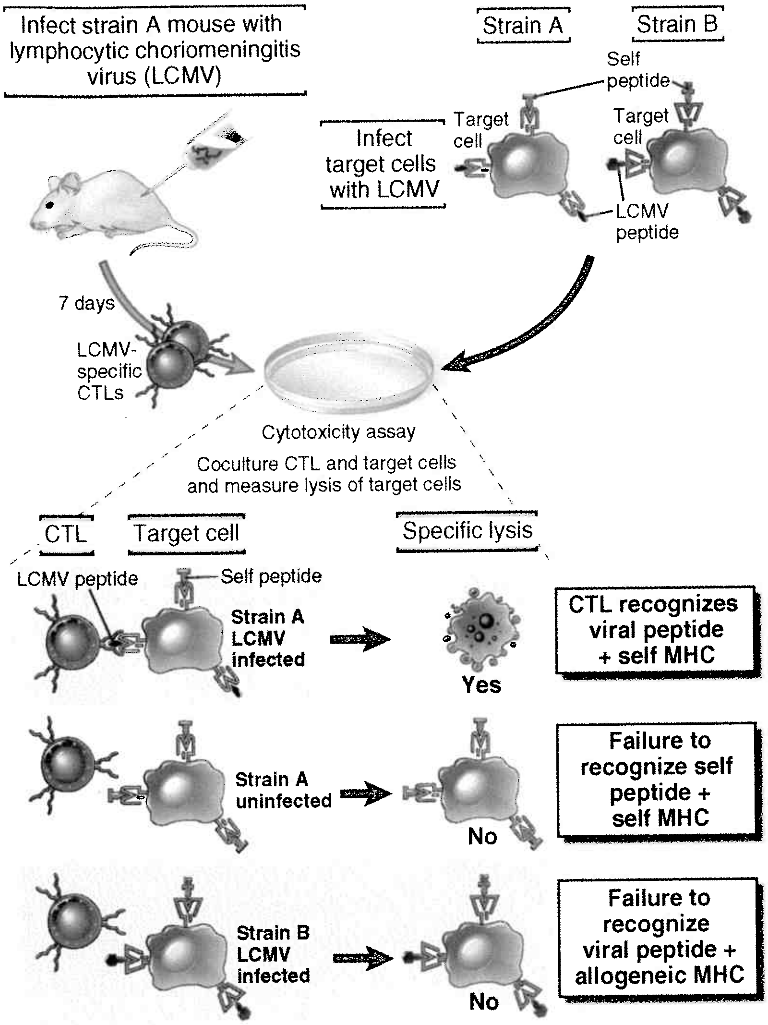
در طی پژوهش‌هایی که به جستجوی مولکول‌های سطح سلولی یک فرد که برای فرد دیگر بیگانه شناخته می‌شد، می‌پرداختند، MHC انسان کشف شد. این امر وقتی محقق شد که نشان داده شد در سرم بیمارانی که مکرر انتقال خون داشتند و یا پیوند کلیه دریافت کرده‌اند، آنتی‌بادی‌هایی وجود دارد که با سلول‌های خونی و یا سلول‌های کلیوی اهداکنندگان واکنش می‌دهند. در سرم زنان چندزا نیز آنتی‌بادی‌های گردشی وجود دارند که سلول‌های پدری را شناسایی می‌کنند. پروتئین‌هایی که این آنتی‌بادی‌ها شناسایی کردند را آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی[2] (HLA) نامیدند (از آن‌جا که آنتی‌بادی‌ها با اتصال به لکوسیت‌های افراد دیگر سنجش شدند از واژه لکوسیت و چون این مولکول‌ها با آنتی‌بادی‌ها شناسایی شدند از واژه آنتی‌ژن استفاده شد). آنالیزهای بعدی نشان دادند که همانند موش، آلل‌های ویژه و ارثی HLA، شاخص اصلی قبول یا رد پیوند است (بازگشت به فصل ۱۷). پژوهش‌های بیوشیمیایی، شباهت ساختاری اساسی را بین پروتئین‌های H-2 موش و پروتئین‌های HLA نشان داد. از این نتایج به این جمع‌بندی رسیدند که ژن‌هایی که سرنوشت بافت‌های پیوندی را تعیین می‌کنند، در همه گونه‌های پستانداران وجود داشته و مشابه ژن‌هایی می‌باشند که در ابتدا در موش شناسایی شدند. این ژن‌ها، ژن‌های MHC نامیده شدند. دیگر ژن‌های چندشکل (پلی‌مورف) که در رد پیوند اهمیت کم‌تری دارند ژن‌های فرعی سازگاری بافتی[3] گفته شد. به این موضوع در فصل هفدهم و در بحث مربوط به ایمنی‌شناسی پیوند پرداخته خواهد شد.

ژن‌های پاسخ ایمنی

حدود ۲۰ سال پس از کشف MHC، تنها نقش اثبات شده آن‌ها، رد پیوند بود. این مسأله به معمایی برای ایمونولوژیست‌ها تبدیل شده بود، زیرا پیوند پدیده‌ای طبیعی نبود که در طبیعت روی دهد. بنابراین چرا باید گروهی ژن که وظیفه آن‌ها کنترل رد پیوند از بیگانه است. در روند تکامل جانوران حفظ شده باشند. در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ مشخص شد که ژن‌های MHC برای ایجاد پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی اهمیت اساسی دارند. دریافتند که نژادهای خالص (موش و خوکچه‌هندی) از نظر توانایی تولید آنتی‌بادی در مقابل پلی‌پپتیدهای صناعی ساده، متفاوت هستند و این توانایی به‌صورت صفت غالب مندلی به ارث می‌رسد. ژن‌های مسئول این قابلیت مهم به‌نام ژن‌های پاسخ ایمنی[4] (Ir) نامیده شدند و مشخص گردید که در ناحیه MHC قرار دارند. امروزه می‌دانیم که ژن‌های پاسخ ایمنی در واقع همان ژن‌های MHC هستند که مولکول‌های MHC را رمزدهی می‌کنند و این مولکول‌ها از نظر توانایی اتصال به پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف و عرضه نمودن آن‌ها با هم تفاوت دارند. نژادهای پاسخ‌دهنده که توانایی پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های پپتیدی خاصی را دارا می‌باشد. آلل‌هایی از MHC - پپتید را ایجاد نمایند که سلول‌های T کمکی آن‌ها را شناسایی می‌کنند. سپس سلول‌های T کمکی به سلول‌های B کمک می‌کنند که آنتی‌بادی ضد آن پپتید را تولید نمایند. در نژادهای بی‌پاسخ[5]، مولکول‌های MHC قادر به اتصال با پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن پلی‌پپتیدی نیستند، بنابراین پاسخ سلول‌های T کمکی و به‌دنبال آنتی‌بادی اختصاصی بر ضد آنتی‌ژن ایجاد نمی‌گردد. با مشخص شدن این امر که بسیاری از بیماری‌های خودایمنی با وراثت آلل‌های خاصی از MHC همراه هستند. بر نقش محوری در فرآیندهای کنترل پاسخ ایمنی صحه گذاشته شد. این‌گونه پژوهش‌ها انگیزه‌ای را برای آنالیز جزئی‌تر ژن‌ها و پروتئین‌های MHC فراهم آورد.

---

1. Major histocompatibility complex
2. Human Leukocyte Antigens
3. Minor histocompatibility genes
4. Immune response genes
5. Nonresponder



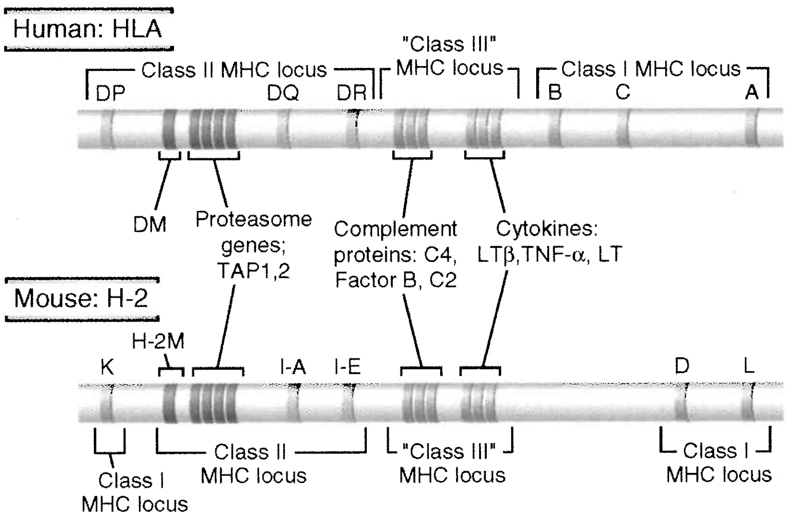
شکل ۶-۶. اثبات تجربی پدیده محدودیت به MHC در لنفوسیت‌های T. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) اختصاصی ویروس که از موش‌های نژاد A آلوده به ویروس به‌دست آمده‌اند، تنها سلول‌های هدف مشتق به‌دست آمده‌اند، تنها سلول‌های هدف مشتق از همان نژاد موشی (نژاد A) که با همان ویروس آلوده شده‌اند را می‌کشند. CTLها هدف‌های آلوده نشده از نژاد A را (که پپتیدهای خودی اما نه ویروسی بروز می‌دهند) را نمی‌کشد. با استفاده از نژادهای موشی با ژنتیک یکسان که تنها در جایگاه‌های MHC یکسان که تنها در جایگاه‌های MHC کلاس I سلول‌کش $CD8^+$ فقط آنتی‌ژن‌ها را در حالتی محدود به MHC کلاس I خودی شناسایی می‌کنند.

پدیده محدودیت به MHC[1]

اثبات قطعی نقش MHC در شناساندن آنتی‌ژن به سلول‌های T از توصیف محدودیت به MHC در پژوهش‌ها رالف زینکرناگل[2] و پیتر دورتی[3] به‌دست آمد. در این مطالعات کلاسیک که نتایج آن در ۱۹۷۴ منتشر شد، محققین روند شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس را با سلول‌های T سلول‌کش (CTLs) اختصاصی ویروس، در موش‌های نژاد خالص بررسی نمودند. آزمایش‌ها نشان داد که اگر موشی با ویروسی خاص آلوده شود، سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ اختصاصی برای آن ویروس در حیوان تکثیر خواهند یافت. این CTLها در صورتی سلول‌های آلوده به ویروس را شناسایی و از بین می‌برند که سلول‌های آلوده، آلل‌هایی از مولکول‌های MHC را بروز دهند که در همان حیوانی که این لنفوسیت‌ها گرفته شده، نیز وجود داشته باشد (شکل ۶-۶). با به‌کارگیری نژادهای موش کانژنیک (موش‌هایی که در تمام جایگاه‌های ژنتیکی غیر از جایگاه MHC یکسان بودند)، نشان داده شد که لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) و سلول هدف آلوده بایستی از موش‌هایی گرفته شوند که آلل‌های MHC کلاس

---

1. MHC-restriction
2. Rolf Zinkernagel
3. Peter Doherty



شکل ۷-۶. نقشه‌های شماتیک جایگاه‌های MHC انسان و موش. اساس جهت‌گیری ژن‌ها در جایگاه MHC بین انسان و موش یکسان است. اندازه این ژن‌ها و نیز اندازه قطعه‌های DNA مابین آن‌ها در این شکل نشان داده نشده است. جایگاه‌های کلاس II به‌صورت قطعه‌ای واحد نشان داده شده‌اند ولی هر جایگاه شامل چندین ژن می‌شود. جایگاه کلاس III ژن‌هایی دارد که پروتئین‌هایی را می‌سازند که در عرضه و شناسایی پپتیدها نقشی ندارند. این اصطلاح به‌طور معمول استفاده نمی‌شود.

I مشترکی داشته باشند. بنابراین شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های T سلول‌کش، محدود به آلل‌های MHC کلاس I خودی است. در آزمایشات مشابه ثابت شد که پاسخ‌های لنفوسیت $CD4^+$ T کمکی نیز محدود به آلل‌های MHC کلاس II خودی می‌باشد.

بحث در مورد MHC با تشریح ویژگی‌های ژن‌ها و پروتئین‌های آن ادامه می‌یابد و در نهایت به توصیف طریقه اتصال و عرضه آنتی‌ژن‌های خارجی با MHCها می‌پردازیم.

ژن‌های MHC

جایگاه ژنی MHC حاوی ژن‌های پلی‌مورف MHC، در دو گروه با نام‌های ژن‌های MHC کلاس I و کلاس II است که هر گروه از این ژن‌ها، پروتئین‌هایی با ویژگی‌های ساختمانی متمایز اما مشابه را رمز می‌کنند. این جایگاه هم‌چنین ژن‌هایی غیرپلی‌مورف را که فرآورده‌های آن‌ها در عرضه آنتی‌ژن نقش دارند، رمز می‌کنند (شکل ۷-۶). مولکول‌های MHC کلاس I پپتیدها را به سلول‌های $CD8^+$ T و مولکول‌های MHC کلاس II پپتیدها را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند. هر کدام از این نوع سلول‌های T، کارکردهای متفاوتی را در محافظت بر ضدمیکروب‌ها بر عهده دارند.

ژن‌های MHC نوع I و II پلی‌مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم هر پستانداری محسوب می‌شوند. پژوهش‌ها بر روی MHC موش در تعداد محدودی از نژادها انجام گرفت. هر چند که می‌دانستند که ژن‌های MHC موش پلی‌مورف هستند، اما فقط در حدود ۲۰ آلل از هر ژن MHC در نژادهای خالص موش مورد شناسایی قرار گرفت. پژوهش‌های سرم‌شناسی در انسان در جمعیت‌های ناخالص صورت گرفت. ویژگی برجسته‌ای که از پژوهش‌های مربوط به ژن‌های MHC انسان به دست آمد، مربوط به میزان غیرقابل پیش‌بینی تغییرات در افراد بود که پلی‌مورفیسم نامیده می‌شود. در جمعیت انسانی، تعداد کل آلل‌های HLA با توالی‌های متفاوت اسیدآمینه بیش از ۵۰۰۰ آلل برآورده شده است که تنها بیش از ۲۵۰۰ آلل آن مربوط به جایگاه ژنی HLA-B می‌باشد. این تغییرات

موجود در مولکول‌های MHC (پلی‌مورفیسم‌ها) در نتیجه وراثت توالی‌های جداگانه DNA می‌باشد و با نوترکیبی ژن القا نمی‌شوند (مانند آنچه که در مورد گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B و T اتفاق می‌افتد؛ بازگشت به فصل ۸). همان‌طور که در ادامه این فصل بحث خواهیم کرد، بخش‌های پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC تعیین‌کننده اختصاصی بودن اتصال به پپتید و شناسایی آنتی‌ژن با سلول T می‌باشند. این امر به این پرسش که چرا ژن‌های MHC پلی‌مورف هستند، منجر شد. حضور آلل‌های متعدد MHC در جمعیت این اطمینان را ایجاد می‌کند که دست کم برخی از افراد جمعیت قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی بوده و در نتیجه احتمال تهاجم عامل بیماری‌زا به سیستم دفاعی همه افراد آنگونه کاهش می‌یابد. اما فشارهای انتخابی که چنین آلل‌های بی‌شماری را در جمعیت‌های انسانی به‌وجودآورده‌اند، هنوز مورد شناسایی واقع نشده‌اند.

ژن‌های MHC در هر فرد به‌صورت هم غالب[1] بارز می‌شوند. به‌عبارت دیگر در مورد هر ژن MHC، هر فرد آلل‌های پدری و مادری، هر دو را بروز می‌دهد و این روند بر تعداد مولکول‌های MHC در دسترس برای اتصال به پپتیدها و عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T می‌افزاید.

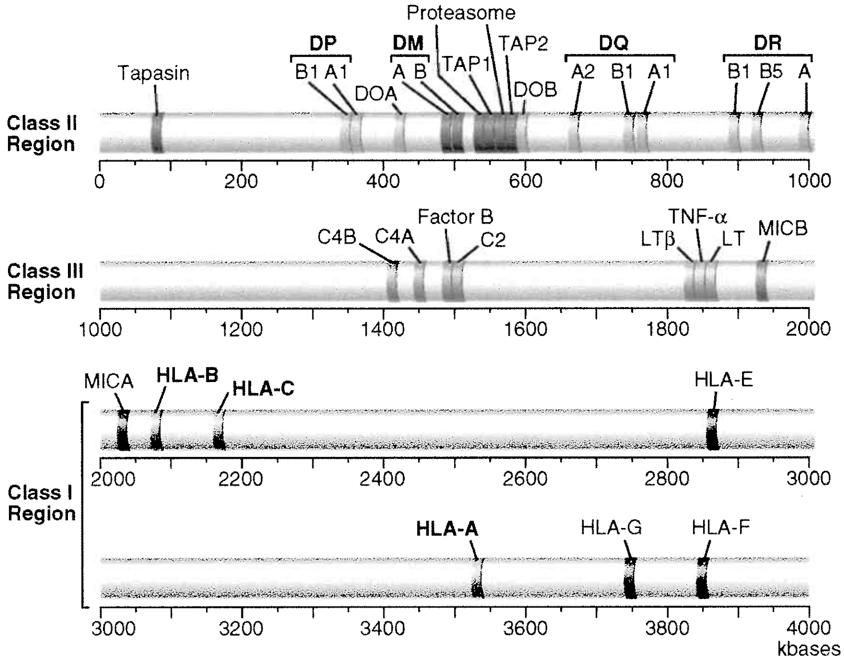
جایگاه ژنومی MHC انسان و موش

در انسان ناحیه MHC در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارد و قطعه بزرگی از DNA در حدود ۳۵۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند (در مقام مقایسه، هر ژن بزرگ انسانی بین ۵۰ تا ۱۰۰ کیلوباز طول دارد و اندازه کل ژنوم E.coli در حدود ۴۵۰۰ کیلوباز است). در واژگان علم ژنتیک کلاسیک MHC حدود ۴ سنتی‌مورگان[2] طول دارد، یعنی احتمال کراسینگ اُور[3] در ناحیه MHC در هر تقسیم میوز حدود ۴ درصد است. شکل ۸-۶ نقشه مولکولی MHC انسان را نشان می‌دهد.

ژن‌های HLA نوع I نخستین‌بار با روش‌های سرم‌شناختی از روش‌های اتصال به آنتی‌بادی) شناسایی شدند. سه ژن HLA I به نام‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C وجود دارند که سه مولکول کلاس I به همین نام را می‌سازند. ژن‌های HLA کلاس II نخستین‌بار با آزمایش واکنش مختلط لکوسیتی[4] (MLR) شناسایی شدند که در آن سلول‌های T یک فرد با سلول‌های فرد دیگر فعال می‌شود (بازگشت به فصل ۱۷). سه ژن به نام‌های HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR در جایگاه ژنی HLA کلاس II وجود دارد. هر مولکول MHC کلاس II از پلی‌پپتیدهای دو زنجیره ناهمسان (هترودایمر) آلفا و بتا ساخته شده است. هر جایگاه ژنی DP، DQ و DR حاوی دو ژن مجزا به نام‌های A و B است که به‌ترتیب زنجیره‌های آلفا و بتا را رمز می‌کنند. هر فرد دارای ۲ ژن HLA-DP (DPA1 و DPA2 نامیده می‌شوند که به ترتیب زنجیره‌های α و β را رمز می‌کنند)، ۲ ژن HLA-DQα (DQA1,2)، یک ژن HLA-DQβ (DQB1)، یک ژن HLA-DRα (DRA1) و یک یا دو ژن HLA-DRβ (DRB1 و DRB3,4,5) می‌باشد. نام‌گذاری جایگاه ژنی HLA در بر گیرنده پلی‌مورفیسم (تفاوت بین افراد) فوق‌العاده آن است که با روش‌های سرم‌شناسی و مولکولی شناسایی شده است. بنابراین براساس نوع آزمایش‌های مولکولی پیشرفته، آلل‌های فرد احتمال دارد که به‌صورت HLA-A*0201 به معنای زیر نوع 01 از آلل HLA-A2 و یا به نام HLA-DRB1*0401 اشاره به زیر نوع 01 از آلل DR4 در ژن B1 و غیره نام‌گذاری شوند.

ناحیه MHC موش در کروموزوم ۱۷ قرار دارد و حدود ۲۰۰۰ کیلوباز از DNA را اشغال نموده است و سازماندهی آن اندکی با MHC انسانی تفاوت دارد. در موش یکی از ژن‌های کلاس I (H-2K) در مقایسه با MHC کلاس II در فاصله نزدیک‌تری به سانترومر قرار دارد ولی دیگر ژن‌های کلاس I در مقایسه با ناحیه MHC کلاس II به تلومر نزدیک‌تر هستند. سه ژن MHC کلاس I در موش به نام‌های H-2K، H-2D و H-2L وجود دارد که پروتئین‌های K، D و L را می‌سازند و مشابه ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C در انسان هستند. آلل‌های MHC موش‌های نژاد خالص با حروف کوچک (از قبیل a و b) مشخص می‌گردند. که براساس نوع ژن‌های MHC در نژادی که ژن‌های مزبور برای نخستین‌بار در آن یافت شده

1. Codominant
2. Centimorgan
3. Crossing over
4. Mixed lymphocyte reaction



شکل ۸-۶. نقشه MHC انسان. ژن‌های واقع در جایگاه MHC انسانی نشان داده شده‌اند. علاوه‌بر ژن‌های MHC کلاس I و II ژن‌های HLA-E و HLA-F و HLA-G و ژن‌های MHC که مولکول‌های شبه کلاس I را رمزدهی می‌کنند، وجود دارند که مولکول‌های توسط سلول‌های NK شناسایی می‌شوند؛ ژن‌های C4، C2 و عامل B پروتئین‌های کمپلمان را می‌سازند؛ تاپاسین، DM، DO، TAP و پروتئازوم، پروتئین‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن را می‌سازند؛ LT-α LT-β و TNF در ساخت سایتوکاین‌ها نقش دارند. بسیاری از ژن‌ها و ژن‌های کاب که در پاسخ‌های ایمنی نقش دارند نیز در میان مجموعه MHC واقع شده‌اند که برای ساده‌تر شدن نقشه از ذکر آن‌ها اجتناب شده است.

بود، نام‌گذاری می‌شود. متخصصین علم ژنتیک، آلل ژن H-2K در نژادی با MHC نوع k را K^k نامیدن (K از k تلفظ می‌گردد) در حالی که آلل ژن H-2K در نژادی با MHC نوع d K^d (K از d) نامیده می‌شود. نام‌گذاری مشابهی برای آلل‌های H-2D و H-2L به‌کار برده می‌شود. موش دو ژن MHC کلاس II به نام‌های I-A و I-E دارد که مولکول‌های I-A و I-E را می‌سازند. این ژن‌ها در واحد A و B از ناحیه پاسخ ایمنی (Ir) در MHC واقع شده‌اند و به‌عنوان ژن‌های پاسخ ایمنی کشف شدند (قبلاً بحث شده است). ژن‌های نوع H موش مشابه ژن‌های HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR انسان هستند. آلل I-A در نژاد موش خالص با آلل‌های K^k، D^k موسوم به $I\text{-}A^k$ است (IA از k خوانده می‌شود). نام‌گذاری آلل I-E نیز مشابه I-A است. همانند انسان دو ژن متفاوت به نام‌های A و B در جایگاه I-A و I-E وجود دارد که زنجیره‌های آلفا و بتای هر مولکول MHC کلاس II را رمز می‌کنند.

به مجموعه آلل‌های MHC هر کروموزوم هاپلوتایپ[1] MHC می‌گویند. برای نمونه هاپلوتایپ HLA فردی احتمال دارد به‌صورت HLA-A2، HLA-B5، HL-DR3 و غیره باشد. البته همه افراد هتروزیگوت دو هاپلوتایپ HLA دارند. موش‌های نژاد خالص که هموزیگوت هستند. یک هاپلوتایپ دارند. بنابراین هاپلوتایپ موش $H\text{-}2^d$ به صورت $H\text{-}2K^d\ I\text{-}A^d\ I\text{-}E^d\ D^d\ L^d$ خواهد بود.

1. Haplotype

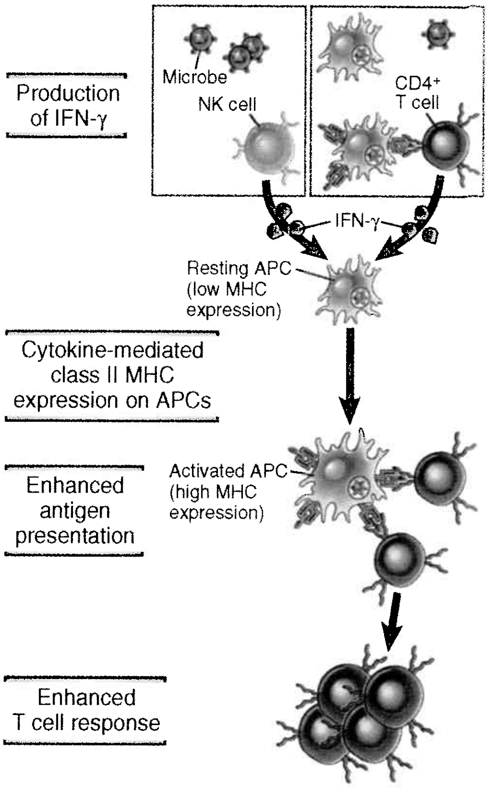
بروز مولکول‌های MHC

از آن‌جا که مولکول‌های MHC برای عرضه آنتی‌ژن‌ها به لنفوسیت‌های T ضروری هستند. بروز ژن‌های MHC در سلول تعیین می‌کند که آنتی‌ژن‌های بیگانه (برای نمونه میکروبی) در آن سلول را سلول‌های T شناسایی خواهند کرد. بروز مولکول‌های MHC ویژگی‌های متعدد و مهمی دارد که موجب ایفای نقش آن‌ها در حفاظت افراد مقابل عفونت‌های متعدد میکروبی می‌شود.

در حقیقت مولکول‌های کلاس I در سطح غشای همه سلول‌های هسته‌دار حضور دارند. درحالی‌که مولکول MHC نوع II در شرایط طبیعی فقط در غشای سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و چندین سلول دیگر بروز می‌کنند. این الگوی بروز مولکول‌های MHC با کارکرد سلول‌های T محدود به MHC نوع I و محدود به MHC نوع II رابطه تنگاتنگی دارد. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد کارکرد اجرایی سلول‌های کشنده $CD8^+$ T محدود به MHC نوع I، کشتن سلول‌های آلوده به میکروب‌های درون سلولی نظیر ویروس‌ها و نیز تومورهای بروزدهنده آنتی‌ژن‌های توموری و هر سلول هسته‌داری که با یک ویروس خطرناک مواجه شده یا به سلول سرطانی تبدیل شود، است. بنابراین بروز مولکول‌های MHC نوع I در سطح همه سلول‌های هسته‌دار به‌طور کامل این هدف را تأمین می‌کند و سیستمی برای عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری ایجاد می‌کند. برعکس لنفوسیت‌های $CD4^+$ T کمکی محدود به کلاس II دارای کارکردهایی هستند که برای شناسایی آنتی‌ژن عرضه‌شده از انواع محدودی از سلول‌ها ضروری می‌باشند. به‌خصوص، سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی نیازمند شناسایی آنتی‌ژن‌هایی هستند که با سلول‌های دندریتیک برداشت شد و در اعضای لنفوئید محیطی عرضه شده‌اند. عمل لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ تمایز یافته، به‌طور عمده فعال‌سازی (یا کمک) ماکروفاژها برای حذف میکروب‌های خارج سلولی است که با روند بیگانه‌خواری برداشت شده‌اند و هم‌چنین کمک به فعال‌سازی لنفوسیت‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌هایی است که آن‌ها نیز بتوانند میکروب‌های خارج سلولی را از بین ببرند. مولکول‌های کلاس II به‌طور عمده بر سطح سلول‌های مزبور بروز می‌کنند و سیستمی را برای عرضه پپتیدهای حاصل از میکروب‌ها و پروتئین‌های خارج سلولی ایجاد می‌کنند.

سایتوکاین‌های تولید شده در پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی سبب تقویت بروز مولکول‌های MHC می‌شود. اگرچه مولکول‌های MHC کلاس I به‌طور پیوسته در سطح سلول‌های هسته‌دار بروز می‌کنند اما اینترفرون α، اینترفرون β و اینترفرون γ سبب افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس I در سطح اغلب سلول‌ها می‌شوند. اینترفرون‌ها سایتوکاین‌هایی هستند که در مراحل اولیه پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل اغلب ویروس‌ها تولید می‌شوند (بازگشت به فصل ۴). بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها، مولکول‌های MHC را که سبب عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی به سلول‌های T اختصاصی بر ضد ویروس می‌شوند، افزایش می‌دهند. این روند یکی از سازوکارهایی است که ایمنی ذاتی موجب برانگیختن پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شود.

سایتوکاین‌ها و دیگر پیام‌ها نیز بروز مولکول‌های کلاس II در سلول‌های مختلف را تنظیم می‌کنند. IFN-γ سایتوکاین اصلی برای تحریک بروز مولکول‌های MHC کلاس II در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها است.(شکل ۹-۶). احتمال دارد سلول‌های NK طی ایمنی ذاتی و هم‌چنین سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن در واکنش‌های ایمنی تطبیقی IFN-γ تولید نمایند. توانایی IFN-γ با افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن یکی از سازوکارهای تقویتی ایمنی تطبیقی است. همان‌طور که بیش‌تر گفته شد بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ به پیام‌های حاصل از گیرنده‌های شبه Toll پاسخ‌دهنده به اجزای میکروبی نیز افزایش می‌یابد که این امر خود سبب تشدید عرضه آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌گردد. لنفوسیت‌های B به‌طور پیوسته مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند ولی بروز این مولکول‌ها می‌تواند در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن و تولید سایتوکاین‌ها از سلول‌های T افزایش یابد. این حالت سبب افزایش عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T کمکی می‌شود (بازگشت به فصل ۱۳). در سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها و دیگر انواع سلول‌های غیرایمنی نیز بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ



شکل ۹-۶. افزایش بیان MHC کلاس II تحت تأثیر IFN-γ. سلول‌های NK و دیگر انواع سلول در طی پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل میکروب‌ها و یا سلول‌های T طی واکنش‌های ایمنی تطبیقی با تولید IFN-γ، بروز MHC کلاس I را بر روی سلول‌های APC تحریک می‌کند و بنابراین فعال‌شدن سلول‌های T $CD4^+$ را افزایش می‌دهد IFN-γ و اینترفرون‌های نوع I آثار مشابهی بر روی بروز مولکول‌های MHC کلاس I و فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ دارند.

به تولید IFN-γ افزایش می‌یابد. نقش این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T تاکنون نامشخص است. برخی از سلول‌ها نظیر سلول‌های عصبی (نورون‌ها) هرگز مولکول‌های MHC کلاس II را بروز نمی‌دهند. در انسان اما نه در موش، سلول‌های T نیز پس از فعال‌شدن مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. اما سایتوکاین‌ها مسئول در این فرآیند شناخته نشده و اهمیت کاربردی آن نیز هنوز روشن نشده است.

میزان رونویسی از ژن‌های MHC مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده میزان ساخت مولکول‌های MHC و بروز آن‌ها در غشای سلول است. سایتوکاین‌ها در طیف وسیعی از سلول‌ها بروز مولکول‌های MHC را با تحریک رونویسی از ژن‌های کلاس I و II افزایش می‌دهند. این آثار با اتصال عوامل رونویسی فعال‌شده با سایتوکاین به توالی‌های تنظیمی DNA در نواحی پروموتر (راه‌انداز) ژن‌های MHC ایجاد می‌شود. به این صورت که عوامل متعدد رونویسی به هم پیوسته و به پروتئینی به نام فعال‌کننده رونویسی از ژن‌های کلاس II (CIITA) متصل می‌شوند. همه این مجموعه به ناحیه راه‌انداز کلاس II متصل می‌شود و رونویسی را فعال می‌کنند. CIITA با نگه‌داشتن مجموعه عوامل رونویسی در کنار هم عامل اصلی تنظیم بروز ژن کلاس II می‌باشد. CIITA تحت تأثیر IFN-γ ساخته می‌شود. بنابراین IFN-γ با این اثر خود قادر است که بروز مولکول‌های MHC کلاس II را افزایش دهد. ایجاد جهش در برخی از این عوامل رونویسی عوامل بروز بیماری‌های نقص ایمنی انسانی ناشی از نقص در بروز مولکول‌های MHC می‌باشد. مهم‌ترین اختلال مورد مطالعه در این گروه سندرم لنفوسیت برهنه[1] است (بازگشت به فصل ۲۱). در موش‌هایی که ژن CIITA در آن‌ها تخریب می‌شود، مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های B کاهش یافته و یا بروز نمی‌کنند. هم‌چنین این حیوانات قادر به القای بروز مولکول‌های کلاس II تحت تأثیر IFN-γ نیستند.

بروز بسیاری از پروتئین‌هایی که در روند پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌ها شرکت می‌کنند به‌طور هماهنگ تنظیم می‌شود. برای مثال IFN-γ به‌طور هم‌زمان سبب افزایش رونویسی از ژن‌های کلاس I و II و هم‌چنین چندین ژن دیگر می‌شود که فرآورده‌های آن‌ها در هم‌آوری MHC کلاس I و عرضه پپتید مورد نیاز است. از این ژن‌ها می‌توان به ژن‌های سازنده انتقال‌دهنده TAP و ژن‌های رمزکننده تعدادی از زیرواحدهای پروتئازوم اشاره نمود که در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند.

---

1. Bare lymphocyte syndrome

جدول ۴-۶. ویژگی مولکول‌های MHC نوع یک و دو

ویژگی	MHC کلاس I	MHC کلاس II
زنجیره‌های پلی‌پپتیدی	α (۴۷-۴۴کیلودالتون) بتا - ۲ - میکروگلوبولین (۱۲کیلودالتون)	α و β
جایگاه‌های واحدهای پلی‌مورفیک	دمین‌های $\alpha1$ و $\alpha1$	دمین $\alpha1$ و $\beta1$
جایگاه اتصال به کمک گیرنده سلول T	CD8 به‌طور عمده به دمین $\alpha3$ متصل می‌شود	CD3 به یک پاکت که با بخش‌هایی از دمین‌های $\alpha2$ و $\beta3$ ایجاد می‌شود، متصل می‌گردد
اندازه شیار اتصال به پپتید	پپتیدهای به طول ۱۱-۸ اسید آمینه در آن جای می‌گیرند	پپتیدهای به طول ۳۰-۱۰ اسیدآمینه و یا بیش‌تر در آن جای می‌گیرند
نام‌گذاری در		
انسان	HLA-A, HLA-B, HLA-c	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
موش	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

مولکول‌های MHC

مطالعات بیوشیمیایی مولکول‌های MHC با مشخص کردن ساختمان کریستالی بخش‌های خارج سلولی مولکول‌های MHC کلاس I و II به اوج خود رسید. در نتیجه، بسیاری از مولکول‌های MHC و پپتیدهای متصل به آن‌ها کریستالیزه شدند و جزئیات مولکولی آن‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. امروزه، بر پایه این یافته‌ها می‌دانیم که چگونه مولکول‌های MHC پپتیدهای آنتی‌ژنی را عرضه می‌کنند. در این قسمت ابتدا به‌طور خلاصه ویژگی‌های مشترک بیوشیمیایی مولکول‌های کلاس I و II که برای فعالیت آن‌ها مهم است، بررسی می‌شود و سپس شباهت‌ها و تفاوت‌های ساختاری پروتئین‌های نوع I و II تشریح خواهد شد (جدول ۴-۶).

ویژگی‌های عمومی مولکول‌های MHC

همه مولکول‌های MHC از ویژگی‌های ساختمانی معین و مشترکی برخوردارند که برای نقش آن‌ها در عرضه پپتید و شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های T ضروری است.

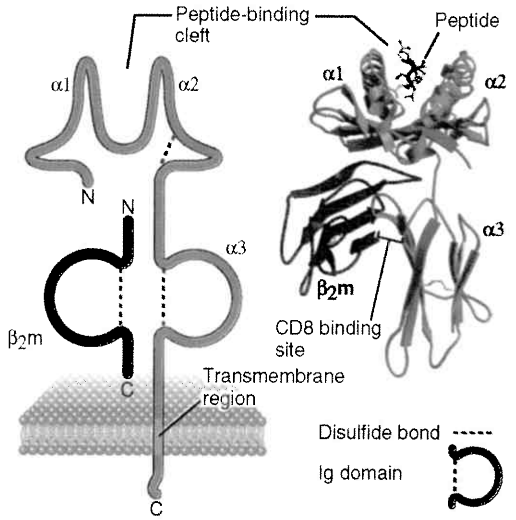
- ***هر مولکول MHC یک شیار یا شکاف اتصال به پپتید آنتی‌ژنی و در ادامه آن دمین‌های شبه ایمونوگلوبولینی (Ig-like)، دمین‌های درون غشایی و سیتوپلاسمی دارد.*** مولکول‌های کلاس I از یک زنجیره پلی‌پپتیدی که از ناحیه ژنی MHC و یک زنجیره که از ناحیه‌ای خارج از منطقه MHC رمز می‌شود، تشکیل شده‌اند. اما مولکول‌های کلاس II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که هر دو از ناحیه ژنی MHC رمز می‌شوند، ایجاد می‌گردند. با وجود چنین تفاوت‌هایی، ساختمان کلی سه بعدی مولکول‌های MHC کلاس I و II مشابه است.
- ***بنیان‌های پلی‌مورف اسیدآمینه‌ای مولکول‌های MHC در درون و نزدیکی شیار اتصال به پپتید واقع شده‌اند.*** پایانه آمینی پروتئین‌های رمز شده از ناحیه MHC چین می‌خورند و شیار اتصال را ایجاد می‌کنند به‌طوری که یک جفت مارپیچ آلفا دیواره شیار و هشت صفحه مسطح بتا کف این شیار را می‌سازند. بنیان‌های پلی‌مورف، اسیدآمینه‌هایی هستند که در آلل‌های مختلف MHC تفاوت دارند و در درون یا اطراف شیار واقع شده‌اند. این قسمت از مولکول MHC به پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل می‌گردد و آن‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌نماید. گیرنده‌های آنتی‌ژن در سلول‌های T با پپتیدهای عرضه‌شده و مارپیچ‌های آلفای مولکول‌های MHC برهم‌کنش دارند (بازگشت به شکل ۱-۶). تفاوت اسیدآمینه‌های محل اتصال مولکول‌های مختلف MHC سبب می‌شود که این مولکول‌ها به پپتیدهای متفاوتی متصل شوند و به‌طور اختصاصی مورد شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژن

سلول‌های T مختلف قرار گیرند.

* **دمین‌های شبه‌ایمونوگلوبولینی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC جایگاه‌های اتصال به مولکول‌های CD4 و CD8 سلول‌های T بالغ بروز می‌کنند** و همراه با گیرنده آنتی‌ژنی، در شناسایی آنتی‌ژن شرکت می‌نمایند؛ به عبارتی دیگر مولکول‌های CD4 و CD8 گیرنده‌های کمکی سلول T به‌شمار می‌آیند (بازگشت به فصل ۷). مولکول‌های CD4 به‌طور انتخابی به مولکول‌های MHC کلاس II و مولکول‌های CD8 به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. به همین دلیل است که ***سلول‌های T $CD4^+$ کمکی فقط پپتیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس II را شناسایی می‌کنند. درحالی‌که سلول‌های T $CD8^+$ قادر به شناسایی پپتیدهای عرضه‌شده در کنار مولکول‌های MHC کلاس I هستند.*** به‌عبارت دیگر سلول‌های T $CD4^+$، محدود به MHC کلاس II و سلول‌های T $CD8^+$، محدود به MHC کلاس I می‌باشند.

مولکول‌های MHC کلاس I

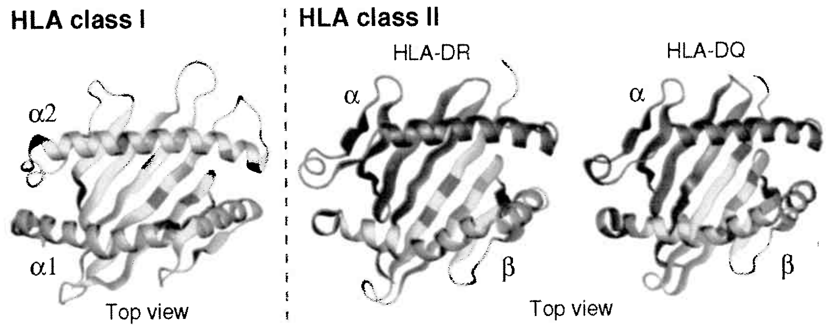
مولکول‌های MHC کلاس I از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که با پیوند غیرکووالان به هم متصل هستند، تشکیل شده‌اند. زنجیره آلفا (یا زنجیره سنگین) که از ناحیه ژنی MHC رمز می‌شود. وزن مولکولی این زنجیره ۴۴ تا ۴۷ کیلودالتون است. زیرواحد دیگر بتا دو میکروگلوبولین[1] است که ۱۲ کیلودالتون وزن دارد و از ژنی در خارج از ناحیه MHC رمز می‌شود (شکل ۱۰-۶). هر زنجیره آلفا طوری در غشا قرار گرفته که حدود سه چهارم آن بیرون سلول، ناحیه کوتاه آب‌گریز آن در درون غشا و پایانه کربوکسیلی آن درون سیتوپلاسم قرار می‌گیرد. پایانه آمینی (پایانه N) زنجیره آلفا متشکل از دمین‌های α_1 و α_2 است. هر یک از این دمین‌ها حدود ۹۰ اسیدآمینه طول دارند و طوری چین می‌خورند که هشت صفحه مسطح بتا را تشکیل می‌دهند. این صفحه به‌موازات هم ولی در جهت مخالف در کنار هم قرار گرفته‌اند و دو زنجیره موازی مارپیچ آلفا نیز روی آن‌ها قرار می‌گیرند. چنین ساختاری، شیار اتصال به پپتید را در مولکول MHC کلاس I به‌وجود می‌آورد. اندازه تقریبی



شکل ۱۰-۶. ساختار مولکول MHC کلاس I. شکل شماتیک سمت چپ، نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (بدون رعایت مقیاس). مولکول‌های MHC کلاس I از یک زنجیره آلفای پلی‌مورف تشکیل شده‌اند که به‌طور غیرکووالان به زنجیره بتا -۲- میکروگلوبولین (β_2m) متصل است. زنجیره آلفا گلیکوزیله است: واحدهای کربوهیدراتی در شکل نشان داده نشده‌اند. شکل روبان مانند (سمت راست) که طرحی از کریستالوگرافی با اشعه x می‌باشد، ساختار ناحیه خارج سلولی مولکول HLA-B27 در اتصال به پپتید را نشان می‌دهد.

شیار (حدود ۱۱×۱۰×۲۵ آنگستروم) در حدی است که می‌تواند به پپتیدهای ۸ تا ۱۱ اسیدآمینه‌ای خطی و قابل انعطاف متصل گردد. دو انتهای شیار[2] اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس I بسته است، به‌طوری که پپتیدهای بزرگ‌تر نمی‌توانند به آن متصل شوند. بنابراین پروتئین‌های کروی طبیعی باید طوری «پردازش» گردند که به قطعه‌های کوچک تبدیل شوند تا بتوانند در شیار قرار گیرند. فقط در چنین شرایطی است که سلول‌های T می‌توانند آن‌ها را مورد شناسایی قرار دهند (در ادامه تشریح می‌شود). بنیان‌های پلی‌مورف مولکول‌های کلاس I فقط در دمین‌های α_1 و α_2 قرار دارند و سبب بروز تفاوت در

1. β2 Micro globulin　　2. Cleft or groove



شکل ۱۱-۶. واحدهای پلی‌مورفیک در مولکول MHC. واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC کلاسیک I و II در شیارهای اتصال به پپتید و مارپیچ‌های آلفای اطراف شیارها، واقع شده‌اند. برخی که در آلل‌های مختلف HLA بسیار متغیرند به رنگ زرد، نواحی که تغییرات حد وابط دارند به رنگ سبز و نواحی با تغییرات کم به رنگ آبی مشخص شده‌اند.

آلل‌های مختلف کلاس I از نظر اتصال به پپتید آنتی‌ژنی و شناسایی سلول T می‌شوند (شکل ۱۱-۶). قطعه α_3 از زنجیره آلفا، ساختاری مشابه دمین ایمونوگلوبولینی دارد و توالی اسیدآمینه‌ای آن در همه مولکول‌های MHC کلاس I ثابت است. این قسمت محل اتصال مولکول CD8 می‌باشد. در پایانه کربوکسیلی قطعه α_3 حدود ۲۵ اسیدآمینه آب‌گریز قرار دارند که از غشای دولایه سلول عبور می‌کنند و بلافاصله پس از آن ۳۰ اسیدآمینه در سیتوپلاسم قرار می‌گیرند. در بخش سیتوپلاسمی، مجموعه‌ای از اسیدهای آمینه بازی وجود دارد که با سرهای فسفولیپیدی لایه درون غشای سلول برهم‌کنش می‌دهد و مولکول‌های MHC را در غشای پلاسمایی تثبیت می‌نمایند.

زنجیره سبک مولکول MHC کلاس I که از ژنی خارج از MHC رمز می‌شود، بتا دو میکروگلوبولین نام دارد زیرا طی الکتروفورز در ناحیه بتا دو (β_2) قرار می‌گیرد، اندازه آن کوچک (میکرو) و کروی و محلول (گلوبولین) می‌باشد. β_2 میکروگلوبولین با پیوند غیرکووالان به دمین α_3، α متصل می‌شود. همانند قطعه α_3، β_2 میکروگلوبولین نیز ساختمانی مشابه دمین ایمونوگلوبولینی دارد و در همه مولکول‌های MHC کلاس I یکسان می‌باشد.

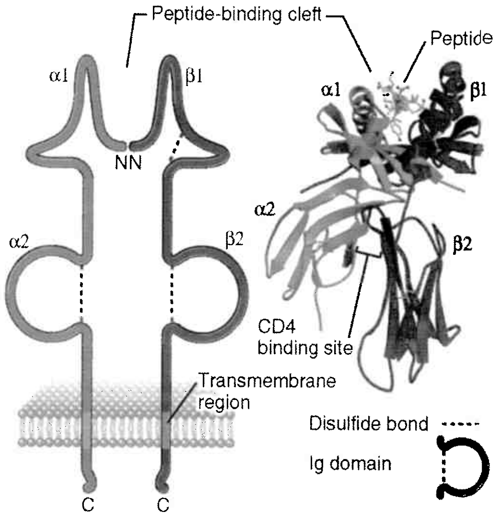
مولکول‌های سرهم‌بندی شده[1] کامل MHC کلاس I از سه واحد غیرهمسان تشکیل شده‌اند یعنی زنجیره آلفا، β_2 میکروگلوبولین و پپتید آنتی‌ژنی شایان توجه است که حضور هر سه قسمت برای بروز و پایداری مولکول‌های MHC کلاس I ضروری است. به این دلیل که اتصال پپتید آنتی‌ژنی به شیار ساخته‌شده با دمین‌های α_1 و α_2 سبب پایداری اتصال زنجیره آلفا به مولکول β_2 میکروگلوبولین می‌شود. برعکس، اتصال β_2 میکروگلوبولین به زنجیره آلفا موجب تحکیم اتصال پپتید خواهد شد. به دلیل آن که پپتیدهای آنتی‌ژنی برای پایدار نمودن مولکول‌های MHC ضروری هستند، بنابراین فقط مولکول‌های MHC که به پپتید مناسب متصل شده‌اند در سطح غشای سلول‌ها بروز می‌کنند.

بیش‌تر افراد برای ژن‌های MHC هتروزیگوت هستند، بنابراین شش نوع مختلف از مولکول‌های MHC کلاس I را در سطح سلول‌های خود بروز می‌دهند. این گوناگونی ناشی از تفاوت در آلل‌های زنجیره آلفا به ارث رسیده از دو والد در ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C می‌باشد.

مولکول‌های MHC کلاس II

مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره تشکیل شده‌اند که با پیوند غیرکووالان به هم متصل می‌باشند؛ زنجیره آلفا با وزن مولکولی ۳۲ تا ۳۴ کیلودالتون و زنجیره بتا با وزن مولکولی ۲۹ تا ۳۲ کیلودالتون (شکل ۱۲-۶) هستند. برخلاف مولکول‌های MHC کلاس I، هردو زنجیره کلاس II از ژن‌های پلی‌مورف ناحیه ژنی MHC رمز می‌شوند.

---
1. Fully assembled



شکل ۱۲-۶. ساختار مولکول MHC کلاس II. شکل شماتیک سمت چپ نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (بدون در نظر گرفتن مقیاس). مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره پلی‌مورف آلفا و بتا تشکیل شده‌اند که به‌صورت غیرکووالان به هم متصلند. هر دو زنجیره گلیکوزیله هستند که در شکل نیامده است. شکل روبان مانند سمت راست که طرحی از کریستالوگرافی با اشعه X می‌باشد، ساختار ناحیه خارج سلولی مولکول HLA-DR1 در حالت متصل به پپتید را نشان می‌دهد.

پایانه آمینی قطعات α_1 و β_1 زنجیره‌های کلاس II در تشکیل شیار اتصال به پپتید شرکت می‌کنند که از نظر ساختمانی مشابه شیار اتصالی در مولکول‌های کلاس I می‌باشد. چهار رشته مسطح بتا و یک مارپیچ آلفا از دمین α_1 و چهار رشته مسطح بتا و یک مارپیچ آلفا از دمین β_1 کف و دیواره شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی را می‌سازند. بنیان‌های پلی‌مورف اسیدآمینه‌ای در دمین‌های α_1 و β_1 در درون و اطراف شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی نظیر مولکول‌های کلاس I، قرار می‌گیرند (بازگشت به شکل ۱۱-۶). در مولکول‌های کلاس II انسان پلی‌مورفیسم زنجیره β بیش‌تر می‌باشد. در مولکول‌های MHC کلاس II هردو انتهای شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی باز است. به طوری که پپتیدهایی به طول ۳۰ اسیدآمینه یا بیشتر در آن جای می‌گیرند.

قطعات α_2 و β_2 مولکول‌های کلاس II مشابه قطعات α_3 و β_2 میکروگلوبولین از کلاس I، به شکل ساختارهای شبه ایمونوگلوبولینی چین می‌خورند و در همه آلل‌های ژن‌های کلاس II غیرپلی‌مورف هستند، یعنی در بین آلل‌های یک ژن خاص نوع II یکسان می‌باشند. دمین β_2 مولکول‌های کلاس II دارای محلی برای اتصال به مولکول CD4 (مشابه محل اتصال به مولکول CD8 در قطعه α_3 زنجیره سنگین کلاس I) می‌باشد. به‌طورکلی زنجیره‌های آلفای هر جایگان ژنی MHC کلاس II (به‌طور مثال DR) با زنجیره‌های بتای همان جایگاه ژنی جفت می‌شوند و کم‌تر با زنجیره‌های جایگاه ژنی جفت می‌شوند و کم‌تر با زنجیره‌های بتای دیگر جایگاه‌های ژنی (نظیر DQ یا DP) جفت خواهند شد. پایانه کربوکسیلی قطعات α_2 و β_2 با قطعه‌ای کوتاه به توالی از حدود ۲۵ اسیدآمینه آب‌گریز (هیدروفوب) متصل می‌شود که از غشا عبور می‌کنند و به مجموعه‌ای از اسیدآمیه‌ای بازی درون غشایی می‌رسند که در پی آن‌ها دنباله سیتوپلاسمی آب‌دوست (هیدروفیل) کوتاه قرر می‌گیرد.

مولکول سرهم‌بندی شده کامل MHC کلاس II سه واحد ناهمسان یعنی زنجیره آلفا، زنجیره بتا و پپتید آنتی‌ژنی تشکیل شده است و حضور هر سه قسمت این مجموعه برای بروز پایدار مولکول در سطح سلول ضروری است. همانند مولکول‌های کلاس I این روند موجب خواهد شد که فقط مولکول‌هایی از MHC که قادر به ایفای نقش طبیعی خود یعنی عرضه پپتید آنتی‌ژنی هستند، در سطح غشای سلول بارز شوند.

انسان از هر یک از والدین خود، یک ژن DPA1 و یک ژن DPB1 می‌دهند به‌ترتیب برای زنجیره‌های α و β مولکول HLA-DP به ارث می‌برد. به‌همین ترتیب یک ژن DQA1 و یک ژن DQB1 برای HLA-DQ و هم‌چنین یک ژن DRB1 و یک جفت DRB مجزا که رمز آلل‌های DRB3 و ۴ یا ۵ می‌باشند را نیز به ارث خواهد برد. بنابراین هر فرد هتروزیگوت شش و یا هشت آلل از MHC کلاس II را به ارث می‌برد (۳ یا ۴ آلل از هر یک از والدین شامل یک مجموعه از هر کدام از جایگاه‌های DP و DQ و یک یا دو مجموعه آلل از DR). به‌طور معمول نوترکیبی زیادی بین ژن‌های جایگاه‌های ژنی مختلف روی نمی‌دهد (یعنی

DRα با DQβ و غیره). هم‌چنین هر هاپلوتایپ به‌صورت یک واحد منفرد به ارث می‌رسد. با وجود این، به‌دلیل این که برخی از هاپلوتایپ‌ها دارای جایگاه‌های DRB بیش‌تری هستند. زنجیره‌های β بیش‌تری تولید می‌کنند که به زنجیره‌های DRα متصل می‌شوند. هم‌چنین به‌دلیل آن‌که برخی از مولکول‌های DQα رمز شده از جایگاه ژنی یکی از کروموزوم‌ها می‌توانند به مولکول‌های DQβ رمز شده از کروموزوم دیگر متصل گردد، بنابراین تعداد کل مولکول‌های کلاس II بروز یافته به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیش‌تر از شش مولکول خواهد بود.

اتصال پپتیدها به مولکول MHC

با مشخص شدن نقش مولکول‌های MHC در عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی در سیستم ایمنی، کوشش بسیاری صورت گرفت که اساس مولکولی برهم‌کنش پپتید و مولکول MHC، هم‌چنین ویژگی پپتیدهایی که با MHC متصل می‌شوند، را مشخص کنند. این مطالعات بر پایه سنجش فعالیت سلول‌های T کمکی و سلول‌کش در پاسخ‌دهی به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بود که با پپتیدهای مختلف مجاور می‌شدند. با خالص‌سازی مولکول‌های MHC، این امکان به‌وجود آمد که برهم‌کنش مستقیم آن‌ها با پپتیدهای نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو یا فلوئورسنت در محلول مورد بررسی قرار گیرد و هم‌چنین با استفاده از روش‌هایی نظیر فیلتراسیون در ژل یا دیالیز تعادلی، سنجش کمی پپتیدهای متصل و آزاد نیز امکان‌پذیر گردد. بررسی کریستالوگرافی مجموعه پپتید متصل به MHC با اشعه X، اطلاعات با ارزشی در مورد چگونگی قرار گرفتن پپتیدها در شیار مولکول‌های MHC و بنیان‌هایی از هر مولکول که در پیوند شرکت می‌کنند، فراهم نموده است. در این مبحث ویژگی‌های کلیدی برهم‌کنش پپتیدها و مولکول‌های MHC کلاس I یا II به اختصار آمده است.

ویژگی‌های برهم‌کنش‌های پپتید ـ MHC

مولکول‌های MHC برخلاف گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها که دارای اختصاصیت دقیق در شناسایی آنتی‌ژن‌ها هستند، اختصاصیت گسترده‌ای برای اتصال به پپتیدها دارند. به بیان دیگر، یک آلل منفرد MHC مانند HLA-A2 می‌تواند هر یک از پپتیدهای بسیار گوناگونی را به سلول‌های T عرضه کند، اما یک سلول T منفرد، تنها یکی از این همه مجموعه‌های MHC/ پپتیدهای آنتی‌ژنی را شناسایی خواهد کرد. برهم‌کنش‌های مولکول MHC و پپتیدهای آنتی‌ژنی دارای چندین ویژگی مهم می‌باشند:

- ***هر مولکول MHC کلاس I یا II یک شیار اتصال به پپتید دارد که در هر زمان فقط به یک پپتید متصل می‌شود.*** اما می‌تواند پپتیدهای متفاوتی را در خود جای دهد. یکی از نخستین شواهد تجربی مؤید این مطلب، از پژوهشی به‌دست آمد که در آن پپتیدهای مختلفی که به مولکول MHC یکسانی متصل می‌شدند. به‌طور رقابتی اتصال و عرضه یکدیگر را مهار می‌کردند که این امر حاکی از آن است که فقط یک شیار اتصال به پپتید در هر مولکول MHC وجود دارد. دست‌یابی به ساختمان کریستالی مولکول‌های MHC کلاس I و II وجود یک شکاف اتصالی مشخصی را در این مولکول اثبات نمود (بازگشت به شکل‌های ۱۰-۶ و ۱۲-۶). جای شگفتی نیست که چرا هر مولکول MHC می‌تواند به پپتیدهای مختلفی متصل گردد، زیرا هر فرد فقط انواع محدودی از مولکول‌های MHC (در افراد هتروزیگوت ۶ نوع مولکول کلاس I. ۱۰-۸ نوع مولکول کلاس II) دارد و این تعداد اندک باید قادر به عرضه طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی موجود در محیط که برخورد و مواجهه با آن‌ها محتمل است، باشند.
- ***پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند ویژگی‌های ساختاری مشترکی دارند که این برهم‌کنش را تسهیل می‌نماید.*** یکی از این ویژگی‌ها، اندازه پپتید است زیرا مولکول‌های MHC کلاس I فقط می‌توانند به پپتیدهایی که ۸ تا ۱۱ اسیدآمینه طول دارند، اتصال یابند و مولکول‌های کلاس II قادرند به پپتیدهای به طول ۱۰ تا ۳۰ اسیدآمینه یا بیش‌تر متصل شوند؛ هر چند که طول مناسب در حد ۱۲ تا ۱۶ بنیان اسیدآمینه‌ای است. افزون بر این، پپتیدهایی که به فرم آللی خاصی از مولکول MHC متصل می‌شوند دارای بنیان‌هایی هستند که مکمل شیار اتصال می‌باشند. بنیان‌های اسیدآمینه‌ای از پپتید که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند با

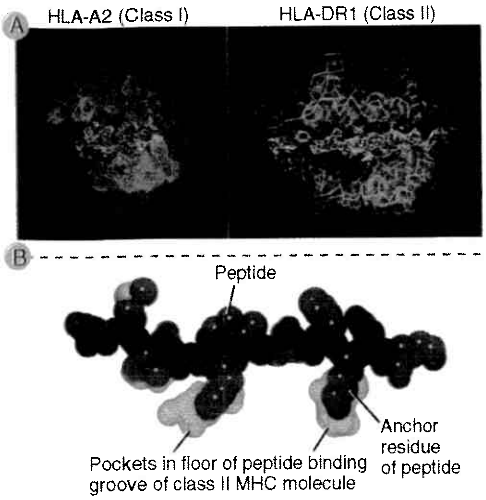
بنیان‌هایی از پپتید که سلول‌های T شناسایی می‌کنند، متفاوت هستند.

- ***مولکول‌های MHC در طول ساخت و هم‌آوری در درون سلول به محموله پپتیدی خود نیاز دارند.*** بنابراین مولکول‌های MHC پپتیدهای مشتق از میکروب‌های درون سلول میزبان را عرضه می‌کنند. این امر دلیل این است که چرا سلول‌های T محدود به MHC میکروب‌های مرتبط با سلول را شناسایی کرده و پاسخ‌های ایمنی ضدمیکروب‌های درون سلولی را ایجاد می‌کنند. مولکول‌های MHC کلاس I به پپتیدهای پروتئین‌های سیتوزولی و مولکول‌های کلاس II به پروتئین‌های درون وزیکول‌های سلولی نیازمندند. فرآیندها و اهمیت آن‌ها در ادامه این فصل بحث می‌شود.
- ***پیوند بین پپتیدهای آنتی‌ژنی و مولکول‌های MHC برهم‌کنشی اشباع‌پذیر با سرعت تجزیه بسیار آهسته می‌باشد.*** در هر سلول، چندین جاپرون و آنزیم روند اتصال پپتیدها را به مولکول‌های MHC تسهیل می‌نمایند (در ادامه بحث می‌شود). پس از ایجاد اتصال، مجموعه پپتید ـ MHC پایدار می‌ماند و ضریب تفکیک، نشانگر ماندگاری طولانی‌مدت این پیوند از چند ساعت تا چندین روز می‌باشد. سرعت تفکیک بسیار آهسته و غیرعادی پپتید از مولکول‌های MHC سبب می‌گردد که مجموعه پپتید ـ MHC آن‌قدر در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن باقی بماند تا برهم‌کنش‌های مناسب با سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن روی دهد.
- ***تعداد کمی از مجموعه‌های پپتید ـ MHC توانایی فعال‌کردن لنفوسیت‌های T اختصاصی را دارند.*** از آن‌جا که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌طور پیوسته پپتیدهای مشتق از همه پروتئین‌های برداشته شده را عرضه می‌کنند، فقط بخش کوچکی از مجموعه پپتید ـ MHC سطح سلول حاوی پپتید یکسان خواهند بود. برآورده شده است که فقط ۱۰۰ مجموعه از هر پپتید خاص با مولکول‌های MHC کلاس II در سطح APC قادر به فعال‌کردن سلول T اختصاصی است. این میزان کم‌تر از ۰/۱ درصد تعداد کل مولکول‌های کلاس II سطح APC ها می‌باشد.
- ***مولکول‌های MHC هر فرد قادر به افتراق پپتیدهای بیگانه (آن‌هایی که از آنتی‌ژن‌های میکروبی مشتق می‌شوند) از پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های خود فرد (آنتی‌ژن خودی) نیستند.*** بنابراین مولکول‌های MHC هر دو نوع پپتیدهای بیگانه و خودی را عرضه می‌کنند و سلول‌های T همه پپتیدهای عرضه‌شده را از نظر حضور آنتی‌ژن بیگانه بررسی می‌نمایند. اگر پپتیدهایی که به‌طور معمول از APC ها عرضه می‌شود را خالص کنیم، مشاهده می‌کنیم که بیش‌تر آن‌ها از پروتئین‌های خودی مشتق شده‌اند. ناتوانی مولکول‌های MHC در افتراق آنتی‌ژن بیگانه، از خودی دو سؤال را در ذهن برمی‌انگیزد. سؤال اول این‌که، با وجود این که APC ها به‌طور معمول مقادیر زیادی از مجموعه پپتید / MHC خودی را عرضه می‌کنند، پس چگونه یک سلول T قادر به شناسایی و فعال‌شدن از طریق هر پپتید بیگانه است؟ همان‌طور که پیش‌تر گفته شد پاسخ این پرسش به‌علت حساسیت و اختصاصی بودن بسیار قابل توجه سلول‌های T به مقادیر بسیار اندک مجموعه پپتید / MHC برای فعال‌شدن است. بنابراین هر آنتی‌ژن تازه ارائه‌شده احتمال دارد به پپتیدهایی تبدیل شود که بتوانند با بارگذاری تعداد کافی از مولکول‌های MHC در سطح APC ها به فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی آن آنتی‌ژن بیانجامد، حتی اگر بیش‌تر مولکول‌های MHC با پپتیدهای خودی پر شده باشند. سؤال دوم آن‌که، در حالی‌که پپتیدهای خودب به‌طور پیوسته در کنار MHC خودی عرضه می‌شوند. چرا افراد به‌طور معمول پاسخ‌های خودایمن بر ضد پروتئین‌های خودی را نشان نمی‌دهند؟ پاسخ به این پرسش آن است که با وجود شکل‌گیری مجموعه‌های پپتید / MHC خودی، چون سلول‌های T اختصاصی این مجموعه کشته و یا غیرفعال شده‌اند، پاسخ خودایمنی ایجاد نمی‌شود. بنابراین سلول‌های T به‌طور معمول نمی‌توانند به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ دهند (بازگشت به فصل ۱۵).

اساس ساختاری اتصال پپتید به مولکول‌های MHC

اتصال پپتید به مولکول‌های MHC برهم‌کنشی غیرکووالان است که با کمک بنیان‌های اسیدآمینه‌ای موجود در پپتید و بنیان‌های شیار مولکول MHC ایجاد

مــی‌شود. هــمان‌طور کــه در ادامــه ایــن فــصل مــی‌آید، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بـا فـرآیـند پـروتئولیتیکی شکسـته مـی‌شوند و پـپتیدهایی را بـه‌وجود مـی‌آورند کـه بـه مـولکول‌های MHC مـتصل و مجموعه حاصل عرضه مـی‌گردند. ایـن پـپتیدها در شـکل خــطی و کشـــیده خـود در شـیار مـولکول MHC جـای می‌گیرند. پپتیدهای متصل به مولکول‌های آب، شیار اشغال می‌کنند و تماس کارآمدی با بنیان‌های اسیدآمینه زنجیره‌های بتای کف و ماریپچ‌های آلفای دیواره شـیار بـرقرار مـی‌کنند (شکل ۱۳-۶). اتصال پپتید بـه شـیار MHC کـلاس I بـه واکنش‌های الکتروستاتیک بین پایانه آمین با بـار مـثبت و پایانه کربوکسیلی با بار منفی پپتید و مولکول MHC مربوط است. در بـیش‌تر مـولکول‌های MHC مـربوط است. در بیش‌تر مولکول‌های MHC، صفحات مسطح بتا کف شیار فرورفتگی‌هایی دارند. ایـن فـرورفتگی‌ها در مـولکول‌های MHC نوع I آب‌گریز بوده و اسیدآمینه‌های آب‌گریز (مانند والین، ایزولوسین، لوسین یا متیونین) که در پایانه کربوکسی پـپتیدها قـرار دارنـد را شـناسایی مـی‌کنند. تـعدادی از مولکول‌های MHC نوع I تمایل به بنیان‌های اسیدآمینه‌ای بازی (لیزین یا آرژنین) در پایانه کربوکسیلی دارند. افزون بر این ممکن است که دیگـر بـنیان‌های اسـیدآمینه‌ای پـپتید، زنجیره‌های جانبی داشته باشند که در ایـن فـرورفتگی‌های اختصاصی به‌خوبی جای بگیرند و به اسیدآمینه‌های مکمل در مولکول MHC با پـیوندهای الکـتروستاتیک (پـل‌های نمکی باردارد)، هیدروژنی یـا وانـدروالس مـتصل شـوند. چنین بنیان‌هایی از پپتید را بنیان‌های لنگر[1] مـی‌نامند. زیـرا باعث اتصال مناسب پـپتید آنـتی‌ژنی بـه مـولکول MHC می‌شوند (به بیان دیگر مانند لنگـری در اتـصال پـپتید بـه مولکول MHC عمل می‌کند). هر پـپتید مـتصل‌شونده بـه MHC به‌طور معمول فقط یک تا دو بنیان لنگری دارد. این موضوع سـبب تـنوع بـیش‌تر در دیگـر بـنیان‌های پـپتیدی می‌شود که در شناسایی سلول‌های T اختصاصی شـرکت می‌کنند. در اتصال برخی از پپتیدها به مولکول‌های MHC به‌ویژه به مولکول‌های کلاس II، پیوندهای هیدروژنی یـا یونی بین پپتید و دیواره‌های رشته‌های ماریپچ آلفای شـیار MHC نیز در اتـصال اخـتصاصی پـپتید بـه مـولکول‌های MHC شرکت می‌کنند. مولکول‌های MHC کـلاس II در



شکل ۱۳-۶. اتصال پپتید به مولکول‌های MHC. A. این نمای از بالا که ساختار کریستالی مولکول‌های MHC را نشان می‌دهد طریقه قرارگیری پپتیدها در شیارهای اتصال به پپتید را مطرح می‌سازد. مولکول MHC نوع یک نشان داده شده HLA-A2 و از کلاس دو HLA-DR1 می‌باشند. شیار مولکول MHC کلاس یک بسته و در کلاس دو باز است. در نتیجه پپتیدهای بلندتری روی مولکول‌های MHC کلاس دو در مقایسه بـا کـلاس یک قرار می‌گیرند. **B.** نمای جانبی از برش اتصال پپتید به مـولکول MHC کلاس دو در شکل نشان داده است که در واقع بـیان‌گر طریقه جای‌گیری واحدهای لنگر پـپتید در پـاکت‌هـای شـیار مولکول MHC است.

مقایسه با کلاس I به پپتیدهای بزرگتری متصل می‌شوند. دو انتهای این پپتیدهای بزرگ از کف شیار بیرون می‌زنند.

از آن‌جا که بیش‌تر اسیدآمینه‌های درون و یـا پـیرامـون شیار مولکول MHC پلی‌مورف هستند (یعنی در آلل‌هـای مختلف MHC متفاوت می‌باشند) آلل‌های مختلف تمایل به اتصال به پپتیدهای گوناگون را خواهند داشت. این روند اساس ساختاری کارکرد ژن‌های MHC را در نقش «ژن‌های پاسخ ایمنی» ایجاد می‌کند. زیرا تنها افرادی مـی‌توانـند بـه یک پپتید خاص پاسخ دهـند کـه آلل‌هـای MHC را بـروز

1. Anchor residues

می‌دهند، در نتیجه می‌توانند به یک پپتید متصل شده و آن را به سلول‌های T عرضه کنند.

گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T به‌طور هم‌زمان هم پپتید آنتی‌ژنی و هم مولکول‌های MHC را شناسایی می‌نمایند. پپتید، مسئول اختصاصی بودن بسیار دقیق روند شناسایی آنتی‌ژن است و بنیان‌های MHC در محدودیت سلول‌های T به MHC دخالت دارند. بخشی از پپتید متصل به مولکول MHC از شیار اتصال به پپتید بیرون می‌آید؛ به‌طوری‌که اسیدآمینه‌های این بخش از پپتید، مورد شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T اختصاصی قرار می‌گیرند. البته همین گیرنده سلول T به بنیان‌های پلی‌مورف رشته‌های ماریپچ آلفای مولکول MHC نیز متصل می‌گردد (بازگشت به شکل ۱-۶). بنابراین پیش‌بینی می‌شود که هرگونه تغییر در پپتید آنتی‌ژنی، یا شیار اتصال به پپتید در مولکول MHC، عرضه آن پپتید به سلول‌های T و یا شناسایی آن را تحت تأثیر قرار دهد. در حقیقت می‌توان با وارد نمودن یک بیان اسیدآمینه به پپتید که سبب تحکیم اتصال پپتید به مولکول‌های MHC معمول در آن جمعیت می‌گردد، ایمنی‌زایی پپتید مزبور را تقویت کرد.

از آن‌جا که بیش‌تر آنتی‌ژن‌ها، پروتئین‌های بزرگ بوده ولی مولکول‌های MHC فقط به پپتیدها متصل می‌شوند، بنابراین باید راهی برای تبدلی این پروتئین‌ها به پپتید وجود داشته باشد. این تبدیل به پردازش آنتی‌ژن[1] مشهور است و در ادامه فصل به آن پرداخته می‌شود.

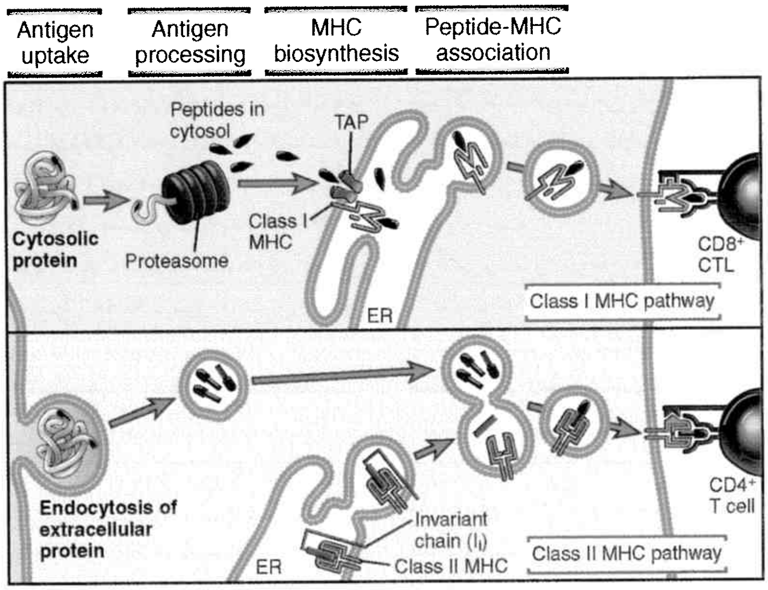
پردازش آنتی‌ژن‌های پروتئینی

کار مسیرهای پردازش آنتی‌ژن، تبدیل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ***فضای خارج سلولی یا سیتوزولی به پپتیدهای آنتی‌ژنی و عرضه آن‌ها همراه مولکول‌های MHC به لنفوسیت‌های T است*** (شکل ۱۴-۶). سازوکارهای پردازش آنتی‌ژن به‌منظور تولید پپتیدهایی با ویژگی‌های ساختاری مناسب برای اتصال به MHC و نیز به منظور انتقال این پپتیدها به مکان‌هایی در سلول که بتوانند به شیارهای اتصال به پپتید مولکول‌های MHC مناسب متصل شوند، طراحی شده‌اند. اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC پیش از عرضه آن‌ها بر سطح سلول روی می‌دهد که بخش مهم و بی‌بدیلی در فرآیند بیوسنتز و سازمان‌یابی مولکول‌های MHC محسوب می‌شوند. در حقیقت، همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، پیوند پپتید آنتی‌ژنی به مولکول‌های هر دو کلاس I و MHC II برای پایداری، سازمان‌یابی و عرضه این مولکول‌ها بر سطح سلول ضروری است.

آنتی‌ژن‌های موجود در سیتوزول که به‌طور معمول در سلول تولید می‌شوند، پپتیدهای وابسته به کلاس I، را ایجاد کرده و لنفوسیت‌های $CD8^+$ T آن‌ها را شناسایی می‌کنند. در حالی‌که آنتی‌ژن‌هایی که از محیط خارج سلولی به درون وزیکول‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) وارد شده‌اند، پپتیدهای وابسته به کلاس II را ایجاد کرده و لنفوسیت‌های $CD4^+$ T آن‌ها را شناسایی می‌کنند. سرنوشت متفاوت آنتی‌ژن‌های وزیکولی و سیتوزولی به‌علت مجزابودن مسیرهای بیوسنتز و سازمان‌یابی مولکول‌های MHC کلاس I و II می‌باشد (شکل ۱۴-۶ و جدول ۵-۶). تفاوت اساسی آنتی‌ژن‌های وزیکولی و سیتوزولی به‌طور تجربی با آنالیز فرآیند عرضه آنتی‌ژن پس از اضافه کردن آنتی‌ژن یکسان ولی به روش‌های متفاوت به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشخص شده است (شکل ۱۵-۶). اگر یک آنتی‌ژن پروتئینی به درون سیتوپلاسم سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن یا فن‌آوری انتقال ژن (به‌نحوی وارد مسیر ترشحی نگردد) وارد شود و یا به‌طور مستقیم به درون سیتوپلاسم سلول (با تغییر نفوذپذیری غشا) با شوک اسمزی وارد شود، پپتیدهای حاصل از آن به شکل پپتیدهای متصل به MHC کلاس I عرضه خواهند شد و سلول‌های $CD8^+$ T آن‌ها را شناسایی می‌نمایند. در مقابل با افزودن همان پروتئین به شکل محلول به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، پروتئین ابتدا به درون وزیکول‌ها اندوسیتوز می‌شود، سپس پپتیدهای حاصل از شکستن آن به شکل پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند و بالاخره با سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن شناسایی می‌گردند. نخست این دو مسیر پردازش آنتی‌ژن معرفی و سپس به اهمیت کاربردی آن‌ها پرداخته می‌شود.

---

1. Antigen processing



شکل ۱۴-۶. مسیرهای پردازش و عرضه آنتی‌ژن. در مسیر MHC کلاس I (شکل بالایی)، پروتئازوم آنتی‌ژن‌های پروتئینی درون سیتوزول را پردازش کرده، سپس پپتیدهای حاصل به درون شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل و در آن‌جا به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. در مسیر MHC کلاس II (شکل پایین)، آنتی‌ژن‌های پروتئینی درون سلولی به درون وزیکول‌ها اندوسیتوز و در آن‌جا پردازش می‌شوند و به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. جزئیات این مسیرها در شکل‌های ۱۶-۶ و ۱۷-۶ آمده است.

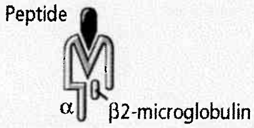
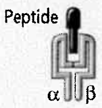
پردازش و عرضه پروتئین‌های سیتوزولی از مسیر MHC کلاس I

پپتیدهایی که به MHC کلاس I متصل می‌شوند از تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های سیتوزولی تولید می‌شوند. پپتیدهایی که در این مسیر تولید می‌شوند به شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل شده و در آن‌جا به مولکول‌های MHC کلاس I تازه ساز متصل می‌شوند. شکل ۱۶-۶ نیز ترتیب این وقایع را نشان می‌دهد. جزئیات هر کدام از مراحل در ادامه بیان خواهد شد.

منابع آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی

بیش‌تر آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی در درون سلول ساخته می‌شوند و یا بلعیده شده و سپس به درون سیتوزول گریخته‌اند. احتمال دارد که آنتی‌ژن‌های بیگانه در سیتوزول، فرآورده‌های ویروس‌ها و یا دیگر میکروب‌های درون سلولی باشند. در سلول‌های توموری، ژن‌های مختلف جهش یافته یا بیش از حد بروز کرده اغلب آنتی‌ژن‌های پروتئینی را تولید می‌کنند که لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) محدود به مولکول‌های MHC کلاس I آن‌ها را شناسایی می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۸). پپتیدهایی که همراه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند احتمال دارد که از میکروب‌ها یا دیگر آنتی‌ژن‌های خاص باشند که به درون فاگوزوم‌ها بلعیده شده ولی به درون سیتوزول وارد شده‌اند. بعضی میکروب‌ها قادرند غشاهای فاگوزومی را تخریب کرده و سبب ایجاد منافذی در آن شوند که از طریق این منافذ میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های آن‌ها ممکن است از فاگوزوم‌ها خارج شده و وارد سیتوزول گردند. برای نمونه، سوش‌های بیماری‌زای لیستریا مونوسیتوژنز پروتئینی به نام لیستریولیزین تولید می‌نمایند که این باکتری‌ها را قادر می‌سازد از درون وزیکول‌ها به

جدول ۵-۶. مقایسه ویژگی‌های پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای MHC کلاس یک و کلاس دو

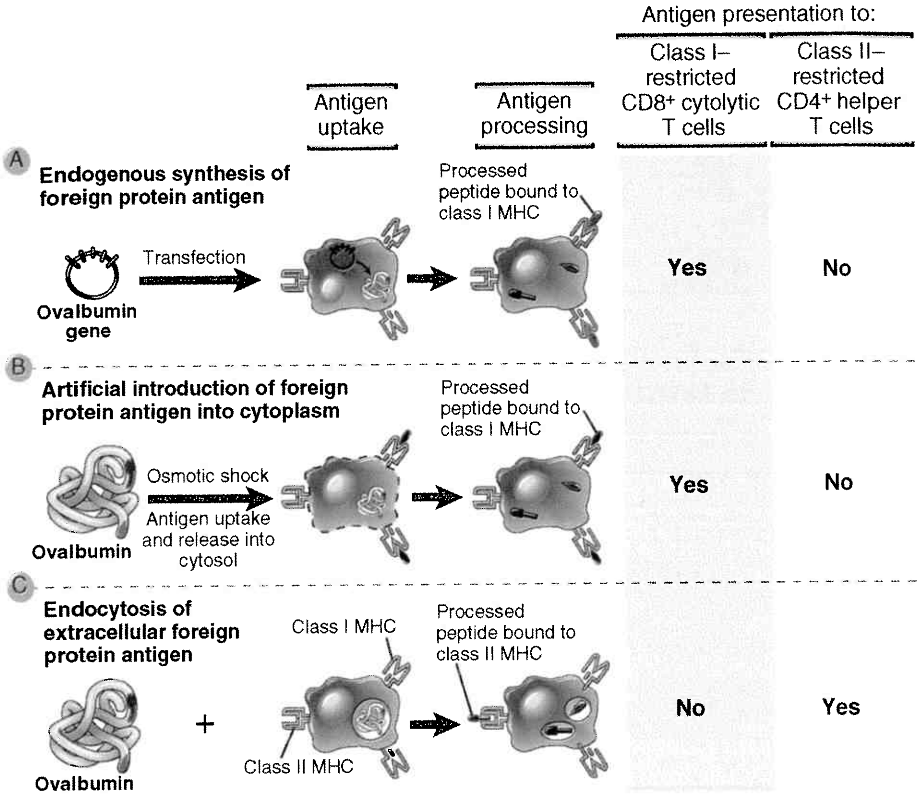
ویژگی	مسیر MHC کلاس یک	مسیر MHC کلاس دو
ساختمان مجموعه پایدار MHC- پپتید	زنجیره آلفای پلی‌مورف، بتا -۲- میکروگلوبولین پپتید 	زنجیره‌های آلفا و بتای پلی‌مورف، پپتید 
نوع سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs)	همه سلول‌های هسته‌دار	سلول‌های دندریتیک بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، لنفوسیت‌های B؛ سلول‌های اندوتلیال، سلولهای پوششی تیموسی
سلول T پاسخ‌دهنده	سلول‌های CD_8^+ T	سلول‌های CD_4^+ T
منبع آنتی‌ژن‌های پروتئینی	پروتئین‌های سیتوزولی (که بیش‌تر در خود سلول ساخته شده‌اند ولی ممکن است از فاگوزوم‌ها وارد سیتوزول شوند)	پروتئین‌های اندوزومی و لیزوزومی (که بیش‌تر از محیط خارج سلولی به درون سلول آورده شده‌اند)
آنزیم‌های مسئول بارگیری پپتید روی MHC	پروتئازوم‌ها	پروتئازهای اندورومی و لیزوزومی (مانند کاتپسین‌ها)
جایگاه بارگیری پپتید روی MHC	شبکه اندوپلاسمی	بخش‌های اختصاصی وزیکول مانند
مولکول‌های درگیر در انتقال پپتیدها و بارگیری روی MHC	چاپرون‌ها و TAP در شبکه اندوپلاسمی	چاپرون‌ها در شبکه اندوپلاسمی؛ زنجیره نامتغیر در شبکه اندوپلاسمی، گلژی و وزیکول‌های نوع دو؛ MHC/CIIV,DM

APC= سلول عرضه کننده آنتی‌ژن، CIIV= وزیکول نوع دو، ER= شبکه اندوپلاسمی، MHC= مجموعه اصلی سازگاری بافتی، MDC= سازه مربوط به MHC نوع دو، TAP= انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن

سیتوزول بگریزند (این روند گریز سازوکاری است که سبب می‌شود باکتری‌ها به کشته‌شدن با سازوکارهای میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها، اغلب مربوط به فاگولیزوزوم‌ها، مقاوم گردند). هرگاه آنتی‌ژن‌های میکروب‌های بلعیده‌شده در سیتوزول قرار گیرند، مشابه دیگر آنتی‌ژن‌های سیتوزولی پردازش خواهند شد. در سلول‌های دندریتیک تعدادی از آنتی‌ژن‌های بلعیده‌شده به درون وزیکول، در فرآیندی موسوم به عرضه متقاطع وارد مسیر سیتوزولی کلاس I می‌شوند که در این فصل بحث خواهد شد. اگرچه پروتئین‌های میکروبی که توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند به‌طور معمول سیتوزولی هستند، ممکن است پروتئین‌های دیگر اجزای سلولی نیز وارد مسیر پردازش آنتی‌ژنی MHC کلاس I شوند. توالی راهبر (سیگنال) پروتئین‌های غشایی و ترشحی به‌طور معمول توسط آنزیم سیگنال پپتیداز شکسته‌شده و پس از ساخته‌شدن و جابه‌جایی در شبکه اندوپلاسمی به‌سرعت مورد تجزیه پروتئینی قرار می‌گیرد. این پردازش درون شبکه اندوپلاسمی پپتیدهایی می‌سازد که می‌توانند بدون نیاز برای تجزیه پروتئینی درون سیتوزول به MHC متصل شوند. افزون بر این، پروتئین‌های هسته‌ای نیز ممکن است توسط پروتئازوم‌ها درون هسته مورد پردازش قرار گرفته و در سطح مولکول‌های MHC کلاس I عرضه شوند.

تجزیه پروتئین‌ها درون پروتئازوم‌ها

سازوکار اصلی برای تولید پپتیدها از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزول، پروتئولیز آنتی‌ژن‌ها در پروتئازوم است. پروتئازوم مجموعه بزرگ آنزیمی متشکل از چند پروتئین با فعالیت پروتئولیتیکی قوی می‌باشد که در سیتوپلاسم و هسته اغلب سلول‌ها وجود دارد. پروتئازوم

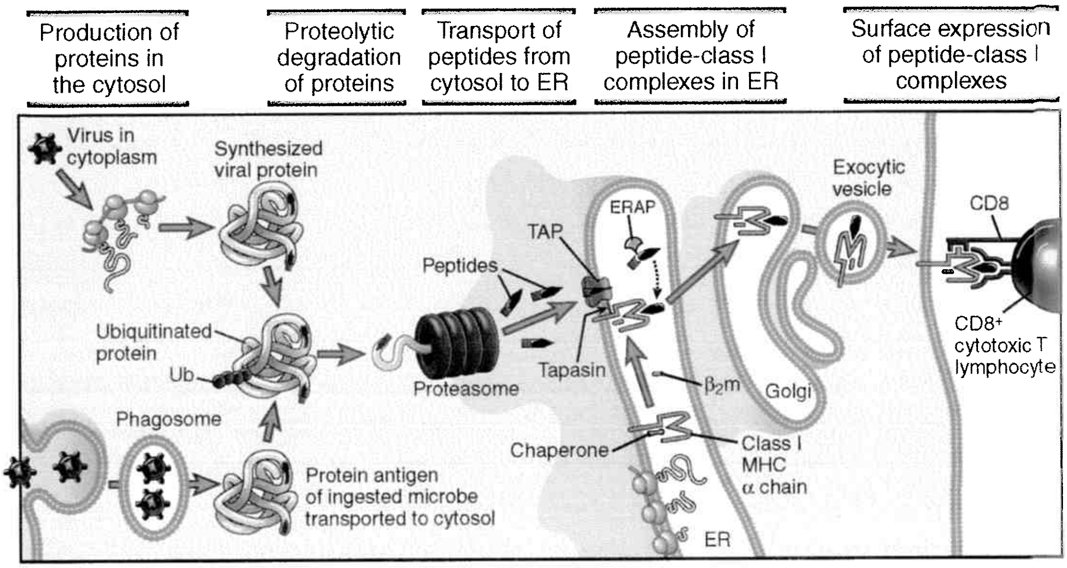


شکل ۱۵-۶. اثبات تجربی پردازش آنتی‌ژن‌های سیتوزولی و خارج سلولی. اگر آنتی‌ژن‌های پروتئینی مانند آلبومین تخم‌مرغ با انتقال ژن و دستکاری آن در درون سلول ساخته شود و فاقد توالی‌های راهبر پایانه آمین باشد (A)، و یا اگر خود این آنتی‌ژن از طریق نفوذپذیر کردن غشا (با شوک اسمزی) وارد سیتوپلاسم شود (B)، پپتیدهای حاصل از آن با MHC کلاس I همراه می‌شوند ولی اگر آلبومین تخم‌مرغ به‌عنوان آنتی‌ژنی خارج سلولی به سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژنی که هر دو مولکول MHC کلاس یک و دو را بروز می‌دهد، افزوده شود پپتیدهای حاصل از آن در همراهی با مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند (C)، پاسخ‌های سلولی T سلول‌کش محدود به MHC کلاس I کشندگی است و پاسخ سلول‌های کمکی محدود به MHC کلاس II، ترشح سایتوکاین است.

اندامکی استوانه‌ای شکل بوده و از روی هم قرار گرفتن دو حلقه پروتئینی β درونی و دو حلقه α بیرونی به‌وجود آمده است. هر یک از این حلقه‌ها خود از هفت زیرواحد تشکیل شده‌اند که ساختاری درپوش مانند در دو انتهای استوانه ایجاد می‌کند. پروتئین‌های حلقه‌های بیرونی α نقش ساختاری داشته و فاقد فعالیت پروتئولیتیک می‌باشند. در حلقه‌های درونی β، سه زیرواحد از هفت زیرواحد (β_1، β_2 و β_5). جایگاه فعالیت کاتالیتیکی برای پروتئولیز می‌باشند.

پروتئازها با تجزیه پروتئین‌های آسیب‌دیده و پروتئین‌های با چین‌خوردگی‌های نامناسب، نقش اساسی به‌عنوان خدمتکار و نگهبان سلول بر عهده دارند. به‌طور معمول سنتز پروتئین فرآیندی سریع است (با سرعت افزودن ۸-۶ اسیدآمینه در هر ثانیه به زنجیره‌های در حال طویل شدن). این عمل فرآیندی مستعد خطا[1] است و برآورد می‌شود که در حدود ۲۰ درصد پروتئین‌های تازه ساخته‌شده چین‌خوردگی نامناسب دارند. این پلی‌پپتیدهای

1. Error prone



شکل ۱۶-۶. عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس I. مراحل پردازش پروتئین‌های سیتوزولی درمتن کتاب شرح داده شده است. ERAP= پپتیداز همراه شبکه اندوپلاسمی، GR= شبکه اندوپلاسمی، β_2m بتا -۲- میکروگلوبولین، TAP= انتقال‌دهنده در روند پردازش آنتی‌ژن.

تازه‌ساز اما ناقص، هم‌چنین پروتئین‌هایی که در استرس‌های سلولی آسیب دیده‌اند، پس از ایجاد پیوند کووالان با نسخه‌های متعددی از پلی‌پپتید کوچکی به نام یوبیکوئیتین[1]، برای تجزیه پروتئازومی آماده می‌شوند. پروتئین‌های یوبیکوئیتینه‌شده (با ۴ رشته یوبیکوئیتین و یا بیش‌تر) مورد شناسایی درپوش پروتئازوم قرار گرفته و حالت چین‌خوردگی طبیعی خود را از دست می‌دهند و در ادامه مولکول‌های یوبیکوئیتین از پروتئین جدا می‌شوند. پروتئین در این حالت به‌صورت رشته مانند درآمده و وارد پروتئازوم می‌شود که در مکان اخیر به قطعات پپتیدی تجزیه می‌شوند. پروتئازوم بر بسیاری از سوبستراها به‌طور اختصاصی اثر می‌کند و انواع متفاوتی از پپتیدها را از پروتئین‌های سیتوزولی ایجاد می‌کند (اما باید توجه داشت که پروتئین‌ها به‌طور کامل به اسیدآمینه‌های منفرد تجزیه نمی‌شوند). شایان توجه است که در سلول‌هایی که تحت تأثیر IFN-γ قرار می‌گیرند رونویسی و ساخت سه زیرواحد کاتالیتیک جدید در پروتئازوم به نام‌های βi1، βi2 و β5i افزایش می‌یابد. در نتیجه این زیرواحدها جایگزین سه زیرواحد حلقه β پروتئازوم می‌شوند. این امر باعث تغییر اثر اختصاصی بودن پروتئازوم برای سوبستراهای دیگر خواهد شد به‌طوری که پپتیدهای ایجاد شده حاوی اسیدآمینه‌های آب‌گریز مانند لوسین، والین، ایزولوسین ومتیونین و یا بازی مانند لیزین و آرژینین در پایانه کربوکسیلی خود خواهند بود. چنین ویژگی‌هایی به‌طور معمول مشخصات پپتیدهایی هستند که وارد مسیر کلاس I شده و به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. این یک سازوکار کارآمد برای افزایش عرضه آنتی‌ژن با واسطه IFN-γ می‌باشد. سازوکار دیگر افزایش بروز مولکول‌های MHC می‌باشد (بازگشت به شکل ۹-۶). بنابراین پروتئازوم‌ها نمونه‌های عالی از اندامک‌هایی هستند که برای ایجاد کارکرد اختصاصی در عرضه آنتی‌ژن تخصص یافته‌اند.

انتقال پپتیدها از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمی

پپتیدهای تولیدشده در سیتوزول به کمک انتقال‌دهنده‌ای تخصص‌یافته به درون شبکه

1. Ubiquitin

انـدوپلاسمی انـتقال مـی‌یابند. در آن‌جـا پـپتیدها در دسـترس مـولکول‌های MHC کـلاس I تـازه‌ساز قـرار می‌گیرند. از آن‌جـا کـه پـپتیدهای آنـتی‌ژنی مسـیر MHC کلاس I در سیتوزول و مـولکول‌های MHC کـلاس I در شبکه اندوپلاسمی ساخته می‌شوند، باید سازوکاری بـرای انتقال پپتیدهای سیتوزولی به شـبکه انـدوپلاسمی وجـود داشته بـاشد. پـروتئین‌های انـتقال‌دهنده مـورد نـظر کـه از خانواده انتقال‌دهنده ABC (پروتئین‌های کارآمـد در انـتقال فعال با واسطه ATP برای ترکیبات با وزن مولکولی کم از غشاهای سلولی) می‌باشند، مولکول‌های دورشته‌ای به نام انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (TAP) می‌باشند. پروتئین TAP به‌طور عمده در غشای شبکه انـدوپلاسمی جای می‌گیرد، جایی که این پروتئین واسـطه انـتقال فـعال (وابسته به ATP) پپتیدها از سـیتوزول بـه درون مـجاری شبکه اندوپلاسمی می‌شود. بـا وجـود آن کـه پـروتئین دو رشته‌ای ناهمسان (هترودایمر) TAP قـادر است بـه طـیف گسترده‌ای از پپتیدها متصل شود، اما بیش‌ترین کارایی را در انـتقال پـپتیدهای ۸ تـا ۱۶ اسـیدآمینه‌ای کـه در پـایانه کـربوکسیلی خـود اسـیدآمینه‌های بـازی (در انسـان) و یـا آب‌گریز (در انسان و موش) داشته باشند، دارد. هـمان‌طور که پیش‌تر بیان شد پروتئازوم قادر به تـولید پـپتیدهایی بـا ویژگی‌های فوق می‌باشد که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC کلاس I می‌باشند.

در سمت مجرایی غشای شبکه اندوپلاسمی، پروتئین TAP در اتصال به پروتئین دیگری بـه نـام تـاپاسین است. تاپاسین دارای میل پیوندی به مولکول‌های MHC کلاس I تازه ساخته شده و خالی است. بنابراین تـاپاسین، TAP را بهکنار مولکول‌های MHC کلاس I می‌آورد که در انـتظار آمدن پپتیدها می‌باشند.

سرهم‌بندی مجموعه پپتید -MHC کلاس I در شبکه اندوپلاسمی

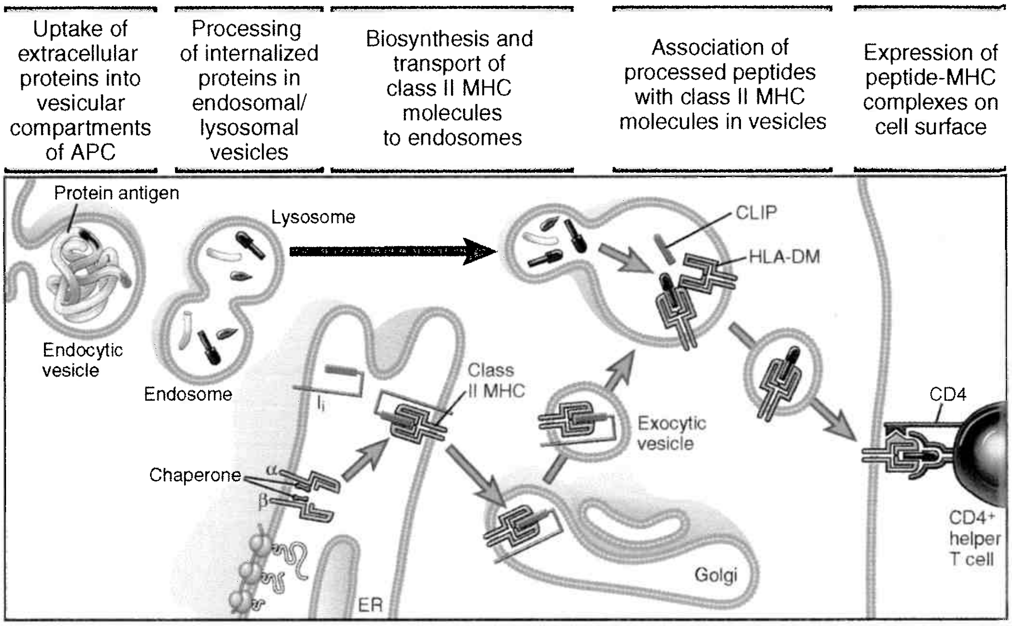
پپتیدهای انتقالی به شبکه اندوپلاسمی به مـولکول‌های MHC کلاس I متصل به مولکول‌های دورشته TAP بـا مـیانجی‌گری تـاپاسین مـتصل خـواهـند شـد. سـاخت سرهم‌بندی مولکول‌های کلاس I فرآیـندی چـندمرحـله‌ای است که اتصال پپتید به این مولکول‌ها نـقش مـهمی دارد.

زنجیره‌های آلفای مـولکول‌های MHC کـلاسه I و بـتا دو میکروگلوبولین در شبکه انـدوپلاسمی سـاخته مـی‌شوند. چین‌خوردگی صحیح و مناسب زنجیره‌های تازه‌ساز آلفا بـا کمک گروهی از چاپرون‌های پروتئینی از قبیل کالنکسین[1] غشایی و کالرتیکولین[2] مـجرایـی روی مـی‌دهد. در درون شبکه اندوپلاسمی مولکول‌های کلاس I تازه‌ساز که هنوز به پپتیدها متصل نشده‌انـد بـه مـجموعه TAP مـتصل بـاقی می‌مانند. مولکول‌های MHC کـلاس I خـالی، تـاپاسین و TAP، بخشی از مجموعه بزرگ بارگذاری پپتید بوده که در ER قرار دارند. این مجموعه هـم‌چنین شـامل کـالنکسین، کالرتیکولین مـی‌شود کـه هـمگی آن‌هـا و دیگـر اجـزایـی مـی‌شود کـه بـارگذاری MHC کـلاس I مشـارکت دارنـد. پـپتیدهایی کـه از راه TAP وارد ER مـی‌شوند بـه هـمراه پپتیدهایی که در خود ER ساخته می‌شوند مانند پپتیدهای راهبر (سیگنال)، اغلب با آمینوپپتیداز درون ER (ERAP) پیرایش شده و به اندازه مناسب برای اتصال بـه MHC در می‌آیند. در این حالت، پپتید قادر به اتصال به شیار مولکول MHC کلاس I مجاور خود می‌شود. بـه مـحض اتـصال پپتید، مولکول‌های MHC نوع I تمایل خود را به تاپاسین از دست داده و در نتیجه ایـن مـجموعه از تـاپاسین جـدا، از شبکه اندوپلاسمی خارج و به سطح سلول منتقل می‌شود. اگر پپتید آنتی‌ژنی به مولکول MHC متصل نشود بسیاری از دایمرهای زنـجیره آلفـا و بـتا دو مـیکروگلوبولین تـازه‌ساز ناپایدار خواهند بود و قادر نیستند که به‌طور کارآمد از شبکه اندوپلاسمی خارج و وارد گلژی شوند. این مجموعه خالی MHC کلاس I که پیچ‌خوردگی نـامناسب دارنـد بـه درون سیتوزول منتقل و در پروتئازوم‌ها تجربه می‌شوند.

پپتیدهای انتقال یافته به شبکه انـدوپلاسمی بـه دو دلیل به‌طور ترجیحی به مولکول‌های MHC کلاس I و نه کلاس II، متصل خواهند شد. اول آن‌که، مولکول‌های MHC کلاس I تازه‌ساز به قسمت درونی مجرایی متصل می‌باشند. بنابراین به محض انتقال پپتیدها به ER به کمک TAP، مولکول‌های MHC آن‌ها را برداشت می‌کنند. دوم آن‌که، همان‌طور که در ادامه ذکر می‌شود، شیار اتـصال بـه پـــپتید در مـــولکول‌های MHC کـــلاس II در شـــبکه اندوپلاسمی را از زنجیره نامتغیر (I_i) اشغال می‌کنند.

---

1. Calnexin
2. Calreticulin



شکل ۱۷-۶. عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس II. مراحل پردازش آنتی‌ژن‌های خارج سلولی در متن شرح داده شده است. CLIP= پپتید زنجیره نامتغیر مربوط به کلاس دو، ER= شبکه اندوپلاسمی، Ii= زنجیره نامتغیر

بروز مجموعه‌های پپتید -MHC کلاس I در سطح سلول

مولکول‌های MHC کلاس I پس از اعمال به پپتیدهای آنتی‌ژنی از نظر ساختمانی پایدار شده و در سطح سلول بروز می‌کنند. مجموعه پپتید -MHC کلاس I پایدار که در شبکه اندوپلاسمی ساخته می‌شوند، در ادامه روند از دستگاه گلژی به شکل وزیکول‌های اگزوسیتوزی به غشای سلول انتقال می‌یابند. هنگامی که مجموعه پپتید/ MHC کلاس I در غشای سلول عرضه شوند، سلول‌های T $CD8^+$ در سطح سلول نقش ساسی در اتصال به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول کلاس I را دارد. چندین ویروس سازوکارهای را در خود تکامل داده‌اند که در روند سرهم‌بندی مولکول‌های MHC کلاس I و بارگیری پپتید آن‌ها تداخل ایجاد می‌کنند که این امر در واقع به اهمیت این مسیر در ایمنی‌زایی ضدویروسی تأکید می‌کند (بازگشت به فصل ۱۶).

پردازش و عرضه پروتئین‌های وزیکولی از مسیر MHC کلاس II

ایجاد پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های اندوسیتوز شده، نتیجه تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های بلعیده شده در وزیکول‌های اندوسیتوزی و سپس اتصال این پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II در درون این وزیکول‌ها می‌باشد. شکل ۱۷-۶ ترتیب وقایع این فرآیند را نشان می‌دهد. هر کدام از این مراحل در ادامه مطلب بحث خواهد شد.

ایجاد پروتئین‌های وزیکولی

منشأ بیش‌تر پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II، آنتی‌ژن‌های پروتئینی است که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تخصص یافته آن‌ها را از محیط خارج سلولی به دام انداخته، می‌بلعند و به درون اندوزوم‌ها منتقل می‌کنند. مراحل اولیه در عرضه آنتی‌ژن خارج سلولی، اتصال آنتی‌ژن طبیعی به سلول عرضه‌کننده

آنتی‌ژن و به درون کشیده شدن آن می‌باشد. سلول‌های مختلف عرضه‌کننده آنتی‌ژن با سازوکارهای گوناگون با کارآیی و ویژگی‌های متفاوت می‌توانند به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شوند. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها انواع گوناگونی از گیرنده‌های سطحی را بارز می‌کنند که ساختارهای مشترک در بسیاری از میکروب را شناسایی می‌نمایند (بازگشت به فصل ۴). بنابراین این سلول‌ها عرضه‌کننده آنتی‌ژن به کمک گیرنده‌هایشان به‌طور کارآمد به میکروب‌ها متصل شده و آن‌ها را می‌بلعند. ماکروفاژها هم‌چنین گیرنده‌هایی را برای بخش‌های Fc آنتی‌بادی‌ها و پروتئین C3b کمپلمان بارز می‌کنند که این گیرنده‌ها به آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان به آنتی‌ژن‌ها اتصال متصل می‌شوند و سبب افزایش روند بلع آنتی‌ژن‌های می‌گردند. نمونه دیگر برای گیرنده‌های اختصاصی در سطح سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن ایمونوگلوبولین سطحی در سلول‌های B است. میل پیوندی زیاد این مولکول‌ها به آنتی‌ژن‌ها آن‌ها را قادر می‌سازد که حتی در غلظت‌های بسیار اندک آنتی‌ژن در مایع خارج سلولی، با روند اندوسیتوز این آنتی‌ژن‌ها را به‌طور کارآمدی به درون بکشند (بازگشت به فصل ۱۲).

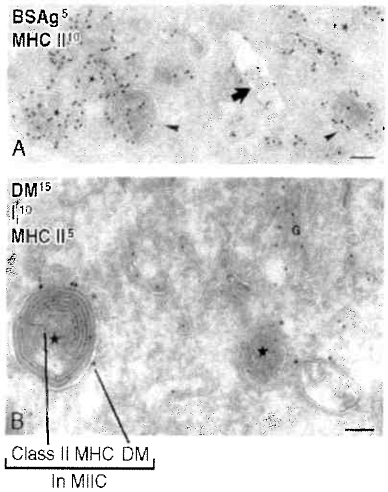
آنتی‌ژن‌های پروتئینی پس از وارد شدن به سلول در وزیکول‌های درون سلولی غشاداری به نام اندوزوم[1] جای می‌گیرند. مسیر اندوزومی[2] پروتئین‌های بلعیده شده با پیوستن آن‌ها به لیزوزوم‌ها که اندامک‌های وزیکولی غشادار، متراکم‌تر و دارای آنزیم‌های شناخته شده هستند، خاتمه می‌یابد. یک زیرگروه از اندوزوم‌های غنی از MHC کلاس II وجود دارد که نقش ویژه‌ای در فرآیند پردازش و عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس II بر عهده دارند؛ این موضوع در ادامه مورد بررسی قرار می‌گیرد. دسته‌ای از میکروب‌ها پس از ورود به درون سلول در وزیکول‌هایی که فاگوزوم نامیده می‌شوند، جای می‌گیرند. این فاگوزوم‌ها در لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند و وزیکول‌های دیگری با نام فاگولیزوزوم یا لیزوزوم‌های ثانویه[3] را ایجاد می‌کنند. برخی میکروب‌ها از جمله مایکوباکتریوم‌ها و لیشمانیاها قادرند در این فاگوزوم‌ها یا اندوزوم‌ها به حیات خود ادامه دهند و حتی تکثیر شوند و بنابراین مخزنی دائمی از عامل عفونت‌زا را در ساختارهای وزیکولی تشکیل دهند.

پروتئین‌های دیگری غیر از پروتئین‌هایی که از محیط خارج سلولی بلعیده شده‌اند نیز وارد مسیر MHC نوع II می‌شوند. تعدادی از پروتئین‌های ترشحی نیز به‌جای ترشح ممکن است وارد این وزیکول‌های حاوی MHC نوع II شده و پردازش شوند. در موارد نادر، پروتئین‌های غشایی و سیتوپلاسمی نیز وارد مسیر پردازش مولکول‌های MHC کلاس II می‌شوند. در بعضی موارد این امر ممکن است که پیامد مسیر طبیعی برای تجزیه آنزیمی محتویات سیتوپلاسمی، با عنوان اتوفاژی[4] باشد. در این مسیر، پروتئین‌های سیتوپلاسمی در وزیکول‌های غشایی که به نام اتوفاگوزوم‌ها موسوم هستند، به دام می‌افتند و سپس با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند. در نتیجه پروتئین‌های سیتوپلاسمی با اثرآنزیم‌ها تخریب خواهند شد. پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های بلعیده شده، به وزیکول‌های حاوی مولکول‌های MHC کلاس II تحویل داده شوند. اتوفاژی در وحله اول سازوکاری برای تجزیه پروتئین‌های سلولی و بازیافت فرآورده‌های آن‌ها به‌عنوان منابع غذایی در هنگام استرس است. این فرآیند در تخریب میکروب‌های درون سلولی با احاطه‌کردن آن‌ها در وزیکول‌ها و تحویل آن‌ها به لیزوزوم‌ها نیز نقش دارد. بنابراین قابل پیش‌بینی است که پروتئین‌های تولید شده در اتوفاژی به عرضه و شناسایی سلول T برسند. برخی از پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند از پروتئین‌های غشایی بازیافتی می‌باشند و ممکن است این پپتیدها به مسیر اندوسیتوزی مشابه پروتئین‌های خارج سلولی وارد شوند. بنابراین، حتی ویروس‌هایی که در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌یابند، احتمال دارد پروتئین‌هایی تولید کنند که پس از تجزیه وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن مولکول‌های MHC کلاس II گردند. این روند در فعال کردن سلول‌های $CD4^+$ T کمکی اختصاصی آنتی‌ژن ویروس نقش دارد.

هضم پروتئولیتیک پروتئین‌ها در وزیکول

پروتئین‌های بلعیده شده، با اثر آنزیم‌ها در اندوزوم‌های ثانویه و لیزوزوم‌ها، به پپتیدها تجزیه می‌شوند و اکنون

1. Endosome
2. Endosomal pathways
3. Secondary lysosomes
4. Autophagy



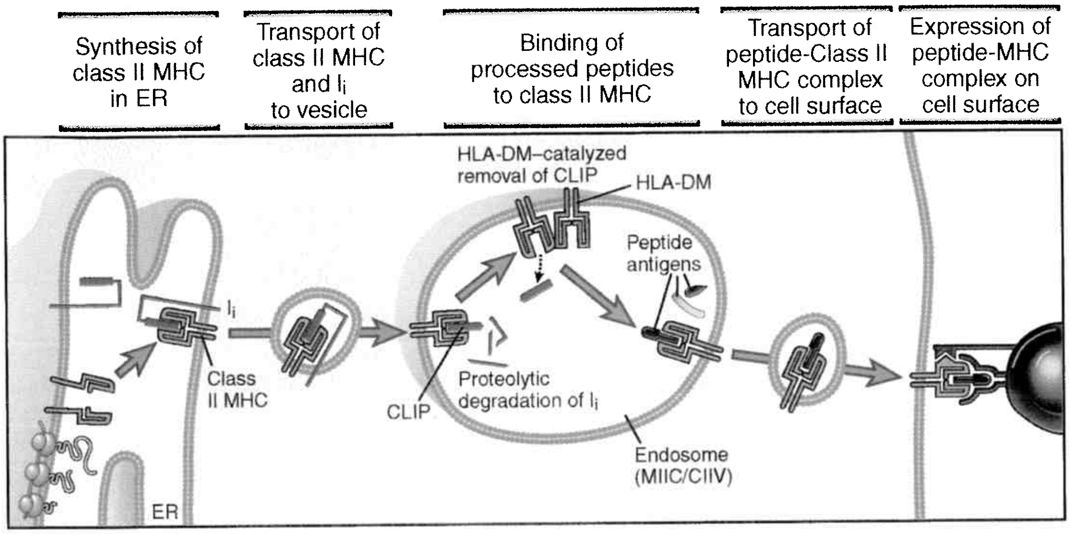
شکل ۱۸-۶. ریخت‌شناسی وزیکول‌های اندوزومی غنی از MHC کلاس A .II. تصویر ایمونوالکترون میکروسکوپی از لنفوسیت B که آلبومین سرم گاوی را به درون اندوزوم‌های اولیه خود وارد کرده است (نشان‌دار شده با ۵ نانومول ذرات طلا، پیکان‌ها) که این لنفوسیت مولکول‌های MHC کلاس دو را نیز در درون سازه‌های مرتبط با MHC کلاس دو (MHC) دارا می‌باشد (نشان‌دار شده با ۱۰ نانومول ذرات طلا، سر پیکان‌ها). آلبومین درون سلول شده در نهایت وارد MHC ها می‌شود. **B.** رزیرنگار ایمونوالکترونی از سلول B که جایگاه مولکول‌های MHC کلاس دو و DM در درون MHC ها (ستاره‌ها) و زنجیره نامتغیر متراکم شده در مجموع گلژی (G) در آن نشان داده شده است. در این مثال، زنجیره نامتغیر در درون MHC شناسایی نشده است. شاید به دلیل برش آن به‌صورت قطعات CLIP باشد.

قادر به جاگیری در شیار اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II می‌باشد. تجزیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی در وزیکول‌ها، روندی فعال بوده که با اثر پروتئازهایی ایجاد می‌شود که pH بهینه برای آن‌ها اسیدی می‌باشد. فراوان‌ترین پروتئازهای اندوزوم‌های ثانویه کاتپسین‌ها هستند که از نوع پروتئازهای تیول و آسپارتیک می‌باشند. این پروتئازها بر بسیاری از سوبستراها به‌طور اختصاصی اثر می‌کنند. چندین نوع کاتپسین در تولید پپتیدهای اتصالی به MHC کلاس II شرکت می‌کنند. پروتئین‌هایی که به مقدار اندک تجزیه شده و یا برش خورده‌اند به شکاف‌های باز مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند و سپس تحت تأثیر روند آنزیمی به اندازه نهایی خود می‌رسند. با روش ایمونوالکترون میکروسکوپی و شکستن سلول به اجزای تشکیل‌دهنده توانسته‌اند دسته‌ای از اندوزوم‌های ثانویه غنی از مولکول‌های کلاس II که در عرضه آنتی‌ژن نقش مهمی ایفا می‌کنند را مشخص نمایند (شکل ۱۸-۶). در ماکروفاژها و سلول‌های B انسان این اندوزوم‌ها، محفظه‌های MHC کلاس II[1] (یا MIIC) نامیده می‌شوند. در تعدادی از سلول‌های B موش نیز اندامک مشابهی شناسایی شده است که حاوی مولکول‌های MHC کلاس II هستند و به آن‌ها وزیکول‌های کلاس II می‌گویند. MHC با مشاهده میکروسکوپ الکترونی ظاهری چند لایه‌ای دارد. این اندوزوم‌ها همه اجزای لازم برای ایجاد مجموعه MHC کلاس II همراه پپتید آنتی‌ژنی را دارند، یعنی آنزیم‌های تجزیه‌کننده آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مولکول‌های MHC کلاس II و دو مولکول دیگر که در بارگیری پپتید بر MHC نوع II نقش دارند، به نام‌های نامتغیر[2] (Ii) و HLA-DM کارکردشان در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

بیوسنتز و انتقال مولکول‌های MHC کلاس II به اندوزوم‌ها

مولکول‌های MHC کلاس II در شبکه اندوپلاسمی سنتز می‌شوند و سپس در همراهی با پروتئینی به نام زنجیره نامتغیر (I_i) که شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی در مولکول‌های تازه‌ساز کلاس II را اشغال می‌کند، به اندوزوم‌ها منتقل می‌شوند (شکل ۱۹-۶). زنجیره‌های α و β مولکول‌های MHC کلاس II به‌طور هماهنگ با یکدیگر ساخته می‌شوند و سپس در شبکه اندوپلاسمی به هم متصل می‌گردند. مولکول‌های دورشته‌ای تازه‌ساز کلاس II از نظر ساختمانی ناپایدارند و چین‌خوردگی و سازمان‌یابی آن‌ها به کمک مولکول‌های چاپرون (نگهبان)

1. MHC class II compartment
2. Invariant chain



شکل ۱۹-۶. کارکردهای قطعه CLIP (زنجیره نامتغیر همراه MHC کلاس II) و HLA-DM. مولکول‌های کلاس II متصل به زنجیره نامتغیر CLIP به درون وزیکول‌ها منتقل شده و در آن‌جا زنجیره Ii تجزیه و قطعه CLIP باقی‌مانده با عمل DM برداشته می‌شود. پپتیدهای آنتی‌ژنی ایجاد شده در این وزیکول‌ها هم‌اکنون قادر به اتصال به مولکول‌های MHC کلاس II می‌باشند. دیگر پروتئین شبه کلاس دو که HAL-DO نام دارد، عمل برداشت قطعه CLIP توسط DM را تنظیم (منفی) می‌کند. CIIV: وزیکول کلاس II.

موجود در شبکه اندوپلاسمی نظیر کالنکسین انجام می‌شود. پروتئینی به نام زنجیره نامتغیر (Ii) روند چین‌خوردگی و سازمان‌یابی مولکول‌های کلاس II را راه می‌اندازد، به‌طوری که مولکولی MHC کلاس II تازه‌ساز را به اندوزوم‌های ثانویه و لیزوزوم‌ها هدایت می‌کنند. این اندامک‌ها محل تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های بلعیده شده و تبدیل آن‌ها به پپتیدهای آنتی‌ژنی می‌باشند. زنجیره نامتغیر (Ii) مولکولی سه واحدی حاوی ۳ زیرواحد ۳۰ کیلودالتونی است که هر سه آن‌ها به یک هترودایمر MHC کلاس II تازه‌ساز متصل می‌شوند و شیار اتصال به پپتید آن را مسدود می‌کنند، بنابراین مانع پذیرش پپتیدها می‌شوند. به بیان دیگر مولکول‌های MHC کلاس II نمی‌توانند به پپتیدهایی که با آن‌ها در شبکه اندوپلاسمی قرار دارند، متصل شده و آن‌ها را عرضه کنند. پپتیدهای مزبور در نهایت با مولکول‌های کلاس I همراه می‌شوند (پیش‌تر مورد بحث قرار گرفت). هم‌زمان با حرکت مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌های اگزوسیتوزی به سمت سطح سلول، وزیکول‌های اندوسیتوزی حاوی پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی بلعیده و پردازش شده به آن‌ها می‌پیوندند. در نتیجه این وقایع مولکول‌های کلاس II با وزیکول‌های حاوی پپتیدهای حاصل از تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های اندوسیتوز شده برخورد خواهد کرد و اتصال پپتید به MHC در این وزیکول‌ها رخ می‌دهد.

اتصال پپتیدهای پردازش شده به مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها

زنجیره نامتغیر در درون وزیکول‌های اندوزومی با عمل هم‌زمان آنزیم‌های پروتئولیتیک از مولکول HLA-DM از مولکول MHC کلاس II جدا می‌شود. در این حالت پپتیدها قادرند به شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی در مولکول‌های کلاس II که در دسترس قرار گرفته‌اند، متصل گردند (بازگشت به شکل ۱۹-۶) از آن‌جا که زنجیره نامتغیر (Ii) امکان دسترسی به شیار اتصال به پپتید مولکول کلاس II را غیرممکن می‌سازد. برای تشکیل

مجموعه پپتید آنتی‌ژنی و مولکول‌های کلاس II لازم است که این زنجیره برداشته شود. همان آنزیم‌های پروتئولیتیکی که در ایجاد پپتید آنتی‌ژنی از پروتئین‌های بلعیده‌شده شرکت دارند، نظیر کاتپسین‌ها، بر زنجیره نامتغیر اثر می‌کنند و آن را تجزیه می‌کنند. در نهایت فقط قطعه‌ای شامل ۲۴ اسید آمینه بر جای خواهد ماند که آن را پپتید زنجیره نامتغیر متصل به مولکول MHC کلاس II[1] (CLIP) می‌نامند. پپتید CLIP به همان صورتی که دیگر پپتیدها به مولکول MHC کلاس II متصل می‌شوند، در درون شیار اتصال به پپتید جای می‌گیرد. در مرحله بعد برای اتصال پپتیدهای آنتی‌ژنی حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی، لازم است که قطعه CLIP از شیار برداشته شود. این کار را مولکولی به نام **HLA-DM** (یا معادل آن در موش به نام H-2M) انجام می‌دهد. مولکول HLA-DM از منطقه ژنی MHC رمزدهی می‌شود و ساختمانی شبیه مولکول‌های MHC کلاس II دارد. HLA-DM و مولکول‌های کلاس II پس از سنتز، هر دو در محفظه‌های MHC نوع II (MIIC) درون اندوزوم‌ها جای می‌گیرند. بااین‌حال مولکول HLA-DM تفاوت‌هایی با مولکول MHC کلاس II نیز دارد. مولکول‌های HLA-DM پلی‌مورف نیستند و در سطح سلول نیز بروز نمی‌کنند. LA-DM در نقش تعویض‌گر پپتید[2] عمل می‌نماید و سبب تسهیل برداشت CLIP و متصل‌شدن پپتیدهای دیگر به مولکول‌های MHC کلاس II می‌شود.

بلافاصله پس از برداشت CLIP از شیار، پپتیدهای حاصل از پروتئولیز آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی می‌توانند به مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. مولکول HLA-DM باعث افزایش سرعت اتصال پپتید به مولکول‌های MHC کلاس II می‌شود. از آن‌جا که هر دو انتهای شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC کلاس II باز است، پپتیدهای بزرگ خواهند توانست به آن متصل گردند و سپس آنزیم‌های پروتئولیتیک با اثر پیرایش خود آن‌ها را پردازش می‌نمایند تا در نهایت به اندازه مناسب و قابل‌شناسایی برای سلول‌های T تبدیل شوند. پیامد این امر آن است که حذف پپتیدهای جداشده از مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول به‌طور معمول ۱۰ تا ۳۰ اسیدآمینه طول دارند. پپتیدهایی که با مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شورند به‌طور معمول از راه این مرحله پیرایشی تولید می‌گردند.

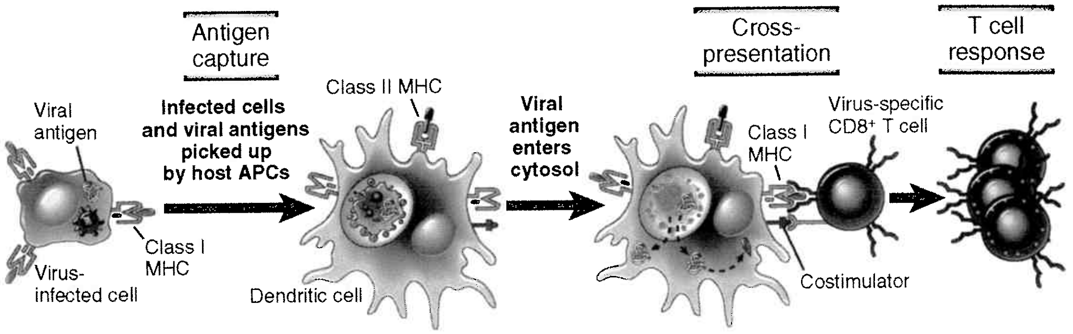
بروز مجموعه پپتید -MHC کلاس II بر سطح سلول مولکول‌های MHC کلاس II با اتصال پپتیدها به آن‌ها، پایدار می‌شوند. مجموعه پایدار پپتید ـ MHC کلاس II برای شناسایی شدن با سلول‌های $CD4^+$ T به سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن منتقل می‌گردند. انتقال پپتید/ MHC به سطح سلول، با الحاق وزیکولی ـ توبولی لیزوزوم با غشای پلاسمایی انجام می‌پذیرد که نتیجه آن تحویل مجموعه MHC کلاس II پپتیددار به سطح سلول است. هنگامی که مجموعه پپتید -MHC کلاس II بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بروز می‌کنند، این مجموعه را سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی پپتید شناسایی می‌کنند. گیرنده کمکی CD4 نقش اساسی در اتصال به نواحی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس II بر عهده دارد. شایان توجه است که هنگامی که مولکول‌های اندوزوم‌های ثانویه و لیزوزوم‌ها به سطح سلول انتقال می‌یابند، دیگر مولکول‌های کارآمد در عرضه آنتی‌ژن از قبیل HLA-DM در وزیکول باقی می‌مانند و در غشای سلول بروز نمی‌کنند. سازوکار این نوع نقل و انتقال انتخابی مشخص نیست.

عرضه متقاطع

تعدادی از سلول‌های دندریتیک توانایی برداشت و بلع سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های توموری و عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی یا توموری به لنفوست‌های $CD8^+$ T مبتدی را دارند (شکل ۲۰-۶) در این مسیر، آنتی‌ژن‌های بلعیده شده، از وزیکول‌ها به سیتوزول منتقل و بدین طریق وارد مسیر کلاس I می‌شوند. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد: بیش‌تر پروتئین‌های بلعیده شده وارد مسیر سیتوزولی نوع I در عرضه آنتی‌ژن نمی‌شوند. مجوز چنین عبور و مرور پروتئینی از وزیکول‌های اندوزومی به سیتوزول فقط در سلول‌های دندریتیک داده می‌شود (سلول‌های دندریتیک هم‌زمان می‌توانند پپتیدهایی که در

---

1. Class II-associated invariant chain pepide
2. Peptide exchanger



شکل ۲۰-۶. عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD4^+$ T. سلول‌های آلوده به میکروب‌های درون سلولی (مانند ویروس‌ها) را سلول‌های دندریتیک برداشت کرده و آنتی‌ژن‌های میکروب‌های عفونی پردازش می‌شوند و در کنار مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌شوند. بنابراین، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌های وزیکولی اندوسیتوز شده را با مسیر MHC کلاس یک عرضه می‌کنند. نکته شایان توجه اینکه همین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌صورت متقاطع می‌توانند آنتی‌ژن‌های همراه MHC کلاس II را نیز از آن میکروب عرضه کرده و سلول‌های $CD4^+$ T کمکی را نیز فعال کنند.

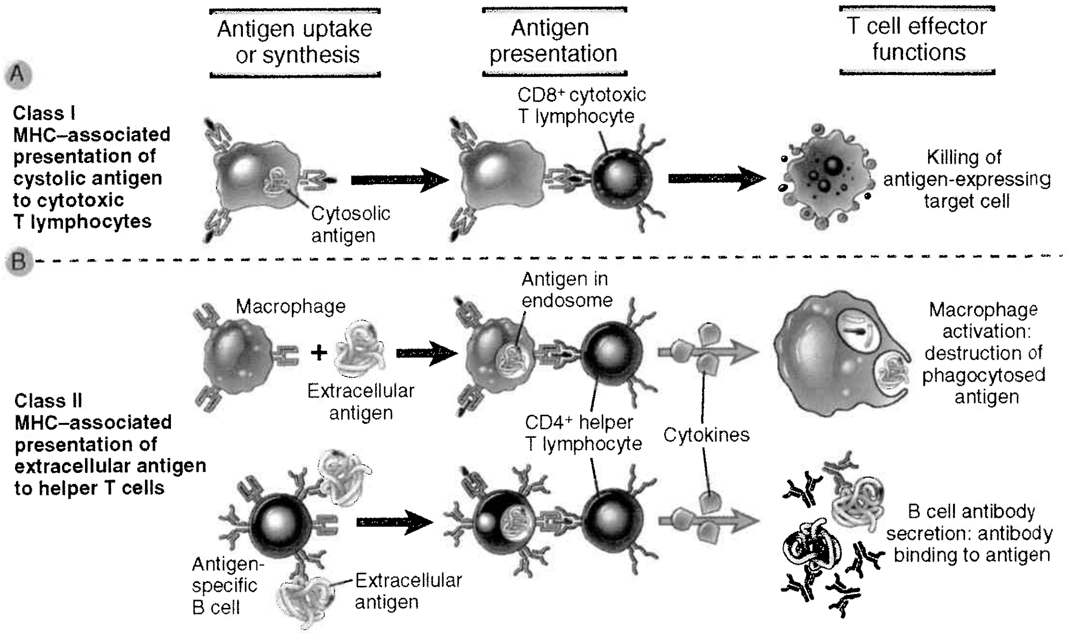
وزیکول‌ها تولید شده و به MHC کلاس II متصلند را نیز به سلول‌های $CD4^+$ T کمکی عرضه کنند. این سلول‌های T برای القای پاسخ کامل در سلول‌های $CD8^+$ T مورد نیازند [بازگشت به فصل ۱۱]). این فرآیند، عرضه متقاطع[1] یا آماده‌سازی متقاطع[2] نامیده می‌شود، زیرا نوعی سلول (سلول دندریتیک)، قادر به عرضه آنتی‌ژن‌های سلول نوع دیگر (سلول آلوده به ویروس یا سلول توموری) بوده و در نتیجه موجب آماده‌سازی یا فعال شدن سلول‌های T اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها می‌شود. به نظر می‌رسد که فرآیند عرضه متقاطع موجب نقض این قانون می‌شود که آنتی‌ژن‌های وزیکولی در اتصال به MHC کلاس II و آنتی‌ژن‌های سیتوزولی در اتصال به MHC کلاس I عرضه می‌شوند. اما این فرآیند، کارکرد طبیعی سلول‌های دندریتیک است، زیرا موجب فعال شدن سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی حتی در مواقعی می‌شوند که آنتی‌ژن، درون سلول‌هایی باشد که قابلیت عرضه را ندارند. سلول‌های دندریتیک با بلع این سلول‌های حاوی آنتی‌ژن به درون وزیکول، به عرضه آن آنتی‌ژن می‌پردازند.

در عرضه متقاطع، فاگوزوم‌های حاوی آنتی‌ژن‌های بلعیده‌شده در شبکه اندوپلاسمی ادغام می‌شوند. در مرحله بعد پروتئین‌های بلعیده‌شده از ER به سیتوزول منتقل می‌شوند. مسیرهای این انتقال به خوبی شناخته نشده‌اند، هر چند تا حدی تجزیه وابسته به ER را در ذهن ما تداعی می‌کنند و بدین ترتیب پروتئین‌هایی که در ابتدا به درون فاگوزوم بلعیده‌شده به سیتوزول تحویل شده و در مسیر کلاس I تجزیه می‌شوند. بنابراین پروتئین‌های بلعیده‌شده دستخوش تجزیه پروتئازومی شده و پپتیدهای حاصل از آن از طریق TAP شبکه اندوپلاسمی برگردانده می‌شوند تا با مولکول‌های MHC کلاس I تازه ساخته‌شده همراه شوند (مشابه مسیر کلاس I معمول).

اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن در کنار MHC

تا این‌جا مطالبی درباره اختصاصی بودن لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ T برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه متصل به MHC و سازوکارهایی که در تشکیل این پپتید و MHC مجموعه دخالت دارند، گفته شد. در این بخش، نقش مرکزی MHC در عرضه آنتی‌ژن و تأثیر آن بر ماهیت پاسخ سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های مختلف و انواع آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که سلول‌های T شناسایی می‌کنند، بیان خواهد شد.

1. Cross-presentation 2. Cross-priming



شکل ۲۱-۶. عرضه آنتی‌ژن‌های خارج سلولی و سیتوزولی به زیرره‌های مختلف سلول‌های T. A. سلول‌های هسته‌دار، آنتی‌ژن‌های سیتوزولی را به سلول‌های T سلول‌کش $CD4^+$ عرضه کرده که به کشته شدن (لیز) سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌انجامد. **B.** ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های خارج سلولی را به لنفوسیت‌های T $CD8^+$ کمکی عرضه کرده که به فعال شدن ماکروفاژها با سلول‌های B و حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی می‌انجامد.

ماهیت پاسخ‌های سلول T

تفاوت در الگوی عرضه پروتئین‌های سیتوزولی و اندوزومی که به ترتیب از مسیرهای وابسته به MHC کلاس I و II عرضه می‌گردند، تعیین‌کننده نوع سلول‌های T پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های هرگروه و در نهایت کارکرد این سلول‌های T خواهد بود (شکل ۲۱-۶). آنتی‌ژن‌های درون‌زاد مانند پروتئین‌های ویروسی و توموری که در سیتوپلاسم وجود دارند، لنفوسیت‌های T $CD8^+$ سلول‌کش (CTL) محدود به MHC کلاس I را فعال می‌کنند. پس از شناسایی، این لنفوسیت‌ها، سلول‌های مولد آنتی‌ژن‌های درون سلولی را از بین خواهند برد. در مقابل، آنتی‌ژن‌های خارج سلولی به‌طور معمول وارد وزیکول‌های اندوزومی شده و سبب تحریک سلول‌های T $CD4^+$ محدود به MHC کلاس II می‌شوند؛ زیرا پروتئین‌های وزیکولی در حین پردازش در مسیر عرضه آنتی‌ژن وابسته به MHC کلاس II قرار می‌گیرند. این سلول‌های T $CD4^+$، فعالیت کمکی دارند و موجب تحریک سلول‌های B به ساخت آنتی‌بادی‌ها و فعال کردن بیگانه‌خوارها برای افزایش فعالیت بیگانه‌خواری آن‌ها می‌شوند. هر دوی این فرآیندها در حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی نقش دارند. بنابراین آنتی‌ژن‌های حاصل از میکروب‌هایی که در نواحی مختلف سلول مستقر هستند، به‌طور انتخابی جمعیت‌هایی از سلول‌های T را تحریک می‌کنند که بیش‌ترین کارایی را برای حذف و نابودی میکروب‌ها داشته باشند. از آن‌جا که گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سلول‌های T کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش توانایی افتراق میکروب‌های درون و خارج سلولی را ندارند، عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای متفاوت بسیار با اهمیت است. با تفکیک پپتیدهای مشتق از این انواع میکروب‌ها، مولکول‌های MHC در نقش راهنما برای پاسخ دادن

زیرگروه‌های سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T به میکروب‌ها که هر زیرگروه بتواند به بهترین شیوه مبارزه کند، ایفای نقش می‌کنند.

ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی

مولکول‌های MHC با دو روش بر ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی اثر می‌گذارند.

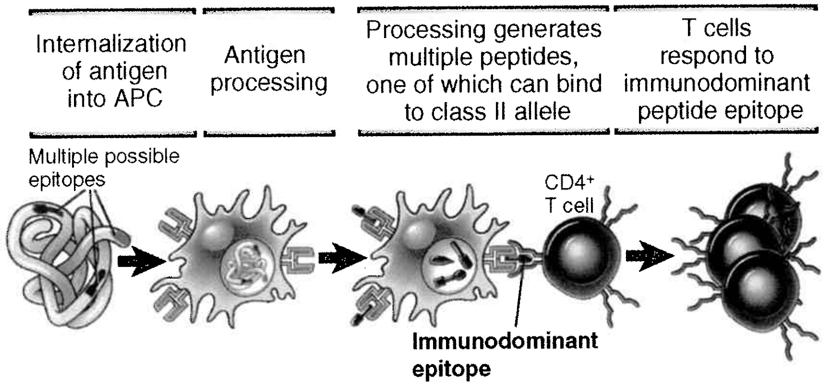
- ***اپی‌توپ‌های پروتئین‌های پیچیده که قوی‌ترین پاسخ‌ها را در سلول‌های T ایجاد می‌کنند، پپتیدهای حاصل از عمل پروتئولیز در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هستند و با حداکثر میل پیوندی به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.*** هرگاه به فردی آنتی‌ژن پروتئینی تجویز شود، در بسیاری از موارد مشاهده خواهد شد که اکثر سلول‌های T پاسخ‌دهنده، برای یک یا حداکثر چند توالی اسید آمینه‌ای خطی از آن آنتی‌ژن، اختصاصی می‌باشند. این توالی را شاخص‌ها یا اپی‌توپ‌های غالب ایمنی[1] می‌گویند. پروتئازهای کارآمد در پردازش آنتی‌ژن‌ها پروتئین‌های طبیعی را به انواعی از پپتیدها تجزیه می‌کنند، اما فقط برخی از آن‌ها ویژگی‌هایی دارند که قادرند به مولکول‌های MHC آن فرد متصل شوند (شکل ۲۲-۶). شناخت اساس ساختمانی شاخص‌های غالب ایمنی دارای اهمیت بسیاری است، زیرا می‌توان با به‌کارگیری پپتیدهای صناعی، سیستم ایمنی را به‌طور کارا دست‌کاری نمود. نمونه واضح برای چنین کاربردهایی طراحی واکسن‌ها خواهد بود. برای مثال پروتئین‌های اسیدآمینه‌ای تشکیل‌دهنده اپی‌توپ‌های غالب ایمنی‌زا که با میل پیوندی زیاد به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند، بررسی نمود. از پپتیدهای صناعی حاوی چنین اپی‌توپ‌ها می‌توان در ساخت واکسن‌های کارآمد برای ایجاد پاسخ‌های سلول T بر ضد پپتیدهای ویروسی عرضه‌شده بر سطح سلول‌های آلوده استفاده کرد.
- ***بروز آلل‌های خاصی از MHC کلاس II، به فرد توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های ویژه‌ای را می‌دهد.*** همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، ژن‌های پاسخ ایمنی (Ii) برای کنترل پاسخ‌های آنتی‌بادی، ژن‌های MHC کلاس II هستند. این ژن‌ها بر پاسخ ایمنی اثر می‌گذارند، زیرا آلل‌های گوناگون مولکول‌های MHC نوع II برای اتصال به پپتیدهای مختلف آنتی‌ژنی و تحریک سلول‌های T کمکی اختصاصی، توانایی متفاوتی دارند. پیامدهای وراثت در آلل MHC در یک فرد به ماهیت آنتی‌ژن‌های پپتیدی که می‌توانند به مولکول‌های MHC رمزشده توسط آن آلل بستگی دارند. برای نمونه، اگر آنتی‌ژن یک پپتید از گرده گیاه ragweed باشد، مولکول‌های MHC کلاس II فرد قادر به اتصال به آن پپتید می‌باشد که از لحاظ ژنتیکی مستعد واکنش‌های آلرژیک بر ضد گرده می‌باشد. برعکس برخی افراد به واکسن‌ها پاسخ نمی‌دهند (مانند واکسن آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B) که گمان می‌رود به‌علت عدم اتصال مولکول‌های MHC این اشخاص و در نتیجه عدم عرضه پپتیدهای اصلی آن آنتی‌ژن می‌باشد.

عرضه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به زیر رده‌های سلول‌های T

تعداد محدودی از سلول‌های T قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی بدون دخالت مولکول‌های MHC کلاس I یا II خود هستند. وجود این سلول‌ها استثنایی بر این قانون هستند که سلول‌های T فقط پپتیدهای متصل را شناسایی می‌کنند. سلول‌های NKT و سلول‌های T گاما ـ دلتا از شناخته‌شده‌ترین این جمعیت‌ها می‌باشند.

سلول‌های NKT شاخص‌هایی که ویژگی هر دو نوع سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) می‌باشند را بروز می‌دهند. این سلول‌ها گیرنده‌های $\alpha\beta$ سلول T البته با تنوع بسیار محدود را نیز بارز می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰) سلول‌های NKT لیپیدها و گلیکولیپیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC غیرکلاسیک شبه کلاس I[2] به نام CD1 را شناسایی می‌نمایند. چندین نوع پروتئین CD1 در انسان و موش بارز می‌شوند. اگرچه مسیرهای عبور و مرور درون سلولی مرتبط با آن‌ها تفاوت‌های ظریفی با هم دارد اما همه مولکول‌های CD1 از مسیر منحصر به فرد به لیپیدها متصل شده و آن‌ها را عرضه می‌کند. مولکول‌های

1. Immunodominant
2. Class I-like non-classical MHC molecule



شکل ۲۲-۶. پپتیدهای ایمنی‌زای غالب. آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش می‌شوند و چندین پپتید تولید می‌کنند؛ پپتیدهای غالب ایمنی‌زا آن‌هایی هستند که بهتر در دسترس مولکول‌های MHC کلاس یک و دو قرار می‌گیرند. شکل، آنتی‌ژن خارج سلولی را نشان می‌دهد که تولید پپتیدی متصل به کلاس II را می‌کند ولی این حالت قابل تعمیم به پپتید حاصل از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی و عرضه همراه مولکول‌های MHC کلاس I نیز می‌باشد.

CD1 تازه ساخته‌شده لیپیدهای سلولی را برداشت نموده و آن‌ها را به سطح سلول حمل می‌نمایند. در این محل، مجموعه لیپید / CD1، به درون اندوزوم‌ها یا لیزوزوم‌ها اندوسیتوز می‌شوند. در این وزیکول‌های لیپیدهایی که از محیط خارج به درون کشیده شده‌اند، برداشت می‌شوند و مجموعه‌های جدید لیپید / CD1 لیپیدهای اندوسیتوز شده را طی بازگردش دریافت کرده و این آنتی‌ژن‌ها را بدون پردازش واضحی، عرضه می‌نمایند. سلول‌های NKT که آنتی‌ژن‌های لیپیدی را شناسایی می‌نمایند احتمال دارد در دفاع بر ضدمیکروب‌ها به‌ویژه مایکوباکتریوم‌ها (که غنی از اجزای لیپیدی هستند)، نقش داشته باشند.

سلول‌های T گاما ـ دلتا جمعیت کوچکی از سلول‌های T هستند که گیرنده‌های آنتی‌ژنی را بروز می‌دهند که با گیرنده‌های سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ مشابه بوده ولی یکسان نیست (بازگشت به فصل ۱۰). سلول‌های T گاما ـ دلتا بسیاری از انواع آنتی‌ژن‌ها شامل تعدادی از پروتئین‌ها و لیپیدها، مولکول‌های کوچک فسفریله و آلکیل آمین‌ها را شناسایی می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها همراه مولکول‌های MHC عرضه نمی‌شوند و سلول‌های T گاما ـ دلتا محدود به MHC نیستند. مشخص نیست که آیا رده سلولی خاص و یا سیستم عرضه‌کننده خاصی برای عرضه این آنتی‌ژن‌ها مورد نیاز است یا خیر.

چکیده

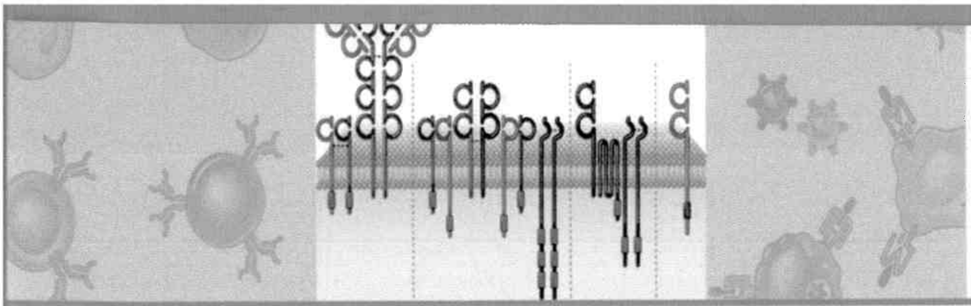
- بیش‌تر سلول‌های T، آنتی‌ژن‌ها را فقط به صورت پپتید، در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و همراه با فرآورده‌های MHC خودی شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ آنتی‌ژن‌ها را همراه با فرآورده‌های ژنی MHC کلاس II شناسایی می‌کنند (شناسایی محدود به MHC کلاس II)، در حالی‌که لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ (CTLs) آنتی‌ژن‌ها را همراه با فرآورده‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند (شناسایی محدود به MHC کلاس I).
- سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) تخصص‌یافته نظیر سلول‌های دندریتیک ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی را به دام می‌اندازند، آن‌ها را به درون می‌کشند و پس از پردازش، همراه مولکول‌های MHC کلاس II به سلول‌های T $CD4^+$ عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک کاراترین سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای برانگیختن پاسخ‌های اولیه به‌واسطه فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی هستند.

ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌ها را به‌ترتیب در مرحله اجرایی ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال به سلول‌های T کمکی تمایز یافته عرضه می‌نمایند. همه سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهای وابسته به MHC کلاس I را که از پروتئین‌های سیتوزولی نظیر پروتئین‌های ویروسی و آنتی‌ژن‌های توموری منشأ می‌گیرند، به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه کنند.

- MHC ناحیه ژنتیکی بزرگی است که مولکول‌های MHC کلاس I و II و هم‌چنین پروتئین‌های دیگر را رمزدهی می‌کند. ژن‌های MHC بسیار پلی‌مورف هستند.
- مولکول‌های MHC کلاس I متشکل از یک زنجیره α (یا زنجیره سنگین) هستند که با پیوند غیرکووالان به پلی‌پپتیدی غیرپلی‌مورف با نام بتا دو میکروگلوبولین متصل شده‌اند. مولکول‌های MHC کلاس II، دو زنجیره پلی‌مورف α و β دارند. هر دو کلاس MHC ازناحیه شیار اتصال به پپتید و ناحیه شبه ایمونوگلوبولینی غیرپلی‌مورف در خارج از سلول، ناحیه درون غشایی و ناحیه سیتوپلاسمی تشکیل شده‌اند. شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC از دو رشته مارپیچ α که کناره‌ها را تشکیل می‌دهند و هشت ورقه مسطح β موازی ولی ناهمسو، که کف را می‌سازند، ایجاد می‌شود. شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC کلاس I از قطعات $\alpha1$ و $\alpha2$ زنجیره آلفا و در MHC نوع II از قطعات $\alpha1$ و $\beta1$ دو رشته ایجاد می‌شود. دمین‌های شبه‌ایمونوگلوبولینی در مولکول‌های کلاس I و II، محلی برای اتصال به ترتیب به مولکول‌های CD8 و CD4 ایجاد می‌کنند. بخش‌های پلی‌مورف مولکول‌های MHC در دمین اتصال به پپتید وجود دارند.
- مولکول‌های MHC کلاس I و II به آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل می‌شوند و آن‌ها را به لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن عرضه می‌کنند تا مورد شناسایی قرارگیرند. آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل به مولکول‌های MHC کلاس I را سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی می‌کنند، در حالی‌که آنتی‌ژن‌های همراه MHC کلاس Ii را سلول‌های $CD4^+$ T شناسایی می‌کنند. هر مولکول MHC در هر زمان شخص فقط به یک پپتید متصل می‌شود و همه پپتیدهایی که قادر به اتصال به مولکول معینی از MHC هستند، الگوی ساختمانی مشترکی دارند. هر مولکول MHC برای اتصال به پپتید، اختصاصی بودن گسترده‌ای دارد و می‌توند به چندین پپتید که دارای ویژگی‌های ساختاری مشابه، نظیر بنیان‌های لنگر می‌باشند، متصل شود.
- شیار اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس I قادر به اتصال به پپتیدهایی به طول ۶ تا ۱۶ اسیدآمینه می‌باشد، در حالی‌که شیار اتصال به پپتید در مولکول MHC کلاس II به پپتیدهای بزرگ‌تر (با ۳۰ اسیدآمینه یا بیش‌تر) متصل می‌شود. برخی از بنیان‌های اسیدآمینه‌ای پلی‌مورف MHC، با ایجاد فرورفتگی به نام پاکت که به بنیان‌های مکمل از پپتید آنتی‌ژنی با نام بنیان‌های لنگر متصل می‌شوند، در تعیین اختصاصی بودن اتصال نقش دارند. دیگر بنیان‌های پلی‌مورف MHC و تعدادی از بنیان‌های پپتید، در اتصال به MHC نقشی ندارند ولی در تشکیل ساختاری که مورد شناسایی سلول T قرار می‌گیرد، شرکت می‌کنند.
- مولکول‌های کلاس I در سطح همه سلول‌های هسته‌دار بروز می‌کنند، در حالی‌که مولکول‌های کلاس II در سطح سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن از قبیل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B و هم‌چنین در سطح برخی از سلول‌های دیگر از قبیل سلول‌های اندوتلیال رگ و سلول‌های اپی‌تلیال تیموس بروز می‌کنند. بروز فرآورده‌های ژن‌های MHC تحت تأثیر عوامل محرک پاسخ ایمنی و التهابی به‌ویژه سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ که سبب تحریک رونویسی از ژن‌های MHC می‌شوند، افزایش می‌یابد.
- پردازش آنتی‌ژن فریندی است که طی آن پروتئین‌های طبیعی به پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به MHC تبدیل می‌شوند. این فرآیند شامل ارائه آنتی‌ژن‌های پروتئین‌های خارج سلولی به درون وزیکول‌های

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و یا ساخت آنتی‌ژن‌ها در سیتوزول، تجزیه پروتئولیتیک این پروتئین‌ها و تبدیل آن‌ها به پپتید و اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC و عرضه مجموعه پپتید ـ MHC در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به منظور شناسایی سلول‌های T می‌شود. مسیرهای عرضه آنتی‌ژن، هر دو نوع پروتئین درون و خارج سلولی را برداشت و پردازش می‌کنند و پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های سالم خودی و پروتئین‌های بیگانه را همراه مولکول‌های MHC برای ایجاد روند مراقبت دائم، به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند.

- برای عرضه آنتی‌ژن در کنار MHC کلاس I، پروتئین‌های سیتوزولی به‌طور پروتئولیتیک در پروتئازوم تجزیه می‌شوند. پپتیدهای حاصل از این تجزیه ویژگی‌هایی دارند که به‌راحتی به مولکول‌های کلاس I متصل خواهند شد. این پپتیدهای آنتی‌ژنی با کمک نوعی انتقال‌دهنده وابسته به ATP به نام TAP از سیتوپلاسم به شبکه اندوپلاسمی منتقل می‌شوند. مولکول‌های تازه‌ساز دایمری MHC کلاس I متصل به بتا دو میکروگلوبولین در درون شبکه اندوپلاسمی با مجموعه TAP همراه می‌شوند و پپتیدهایی که به درون شبکه اندوپلاسمی منتقل می‌شوند را دریافت می‌کنند. مجموعه پایدار پپتید/MHC کلاس I از شبکه اندوپلاسمی خارج شده و پس از عبور از دستگاه گلژی به سطح سلول روانه می‌شوند.
- برای عرضه آنتی‌ژن در کنار مولکول‌های MHC کلاس II، ابتدا پروتئین‌های خارج سلولی به درون اندوزوم‌ها کشیده می‌شوند، سپس با آنزیم‌های پروتئولیتیک که در pH اسیدی فعالیت دارند، شکسته و تجزیه می‌شوند. مولکول‌های تازه‌ساز MHC کلاس II در حالی‌که به زنجیره نامتغیر (Ii) متصل هستند از درون شبکه اندوپلاسمی به سمت وزیکول‌های اندوزومی حرکت می‌کنند در آن‌جا زنجیره نامتغیر تحت تأثیر عمل پروتئولیز جدا می‌شود و بخش پپتیدی کوچکی از آن به نام CLIP در درون شیار اتصال به پپتید مولکول MHC باقی می‌ماند که با مولکول HLA-DM بعدتر برداشته می‌شود. این عمل باعث می‌شود که پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی به مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. در نهایت این مجموعه سه واحدی (متشکل از زنجیره‌های آلفا و بتای مولکول MHC کلاس II و پپتید) به سطح سلول حرکت کرده و عرضه می‌شود.
- مسیرهای عرضه آنتی‌ژن که وابسته به مولکول‌های MHC هستند، باعث خواهند شد که بیش‌تر سلول‌های بدن از نظر احتمال حضور آنتی‌ژن‌های بیگانه بازرسی شوند. از ویژگی‌های میکروب‌های خارج سلولی، پپتیدهایی به‌وجود می‌آورند به سه مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند و سلول‌های T کمکی $CD4^+$ آن‌ها را شناسایی می‌کنند. شناسایی پپتید نیز باعث فعال‌شدن سازوکار اجرایی برای حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی خواهد شد. در مقابل، پروتئین‌های حاصل از میکروب‌های درون سلولی (سیتوزولی) به پپتیدهایی تبدیل می‌شوند که به MHC کلاس I می‌پیوندند و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) $CD8^+$ آن‌ها را شناسایی می‌کنند و این سلول‌ها، سلول‌های حاوی عفونت‌های درون سلولی را ریشه‌کن خواهند کرد. ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه با توانایی مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در ایجاد پپتیدهایی که قادر باشند به مولکول‌های MHC خودی متصل شوند، تعیین می‌شود.



فصل
۷

گیرنده‌های ایمنی و انتقال پیام

اندیشه آن که سلول‌ها، گیرنده‌هایی اختصاصی در سطح خود دارند که می‌توانند با لیگاندهای خارج سلولی، تحریک شوند، برگرفته از افکار یکی از بنیان‌گذاران ایمنی‌شناسی نوین یعنی پل ارلیش[1] می‌باشد. در «نظریه زنجیره جانبی[2]» این دانشمند، که در سال ۱۸۹۷ انتشار یافت، این موضوع که آنتی‌بادی‌ها در سطح سلول‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی نموده و سلول‌های ایمنی را برای ترشح بیش‌تر همان آنتی‌بادی‌ها هدایت می‌کنند، مطرح گردید. گیرنده‌های هورمون‌ها بر سطح سلول‌ها، دهه‌ها بعد یعنی در نیمه دوم قرن بیستم کشف شدند.

1. Side chain theory
2. Side chain theory

هرچند که این رویداد پیش از شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح لنفوسیت‌ها، در اوایل دهه ۱۹۸۰ بود.

گیرنده‌های سطح سلول، دو کارکرد اصلی دارند: القای انتقال پیام درون سلولی و چسبیدن یک سلول به سلول دیگر یا بستر (ماتریکس) خارج سلولی. انتقال پیام به‌طور گسترده به پاسخ‌های بیوشیمایی درون سلولی پس از اتصال لیگاندها به گیرنده‌های اختصاصی، اشاره دارد. بیش‌تر گیرنده‌ها، اما نه همه، بر سطح غشای پلاسمایی قرار دارند. روند انتقال پیام از طریق این گیرنده‌ها به‌طورمعمول متعاقب یک مرحله سیتوزولی اولیه[1]، آغاز می‌شود. در این مرحله گیرنده یا پروتئین‌هایی که با گیرنده برهم‌کنش می‌دهند، احتمال دارد تغییراتی پس از ترجمه داشته باشند. این مرحله اغلب به فعال‌شدن عوامل رونویسی، که در سلول‌های در حال استراحت غیرفعال هستند، ویا انتقال آن‌ها به هسته، منتهی می‌شود. مرحله سیتوزولی اولیه با مرحله هسته‌ای[2] که در آن عوامل رونویسی به‌طور هماهنگ موجب تغییرات در بروز ژن می‌گردند، دنبال می‌شود (شکل ۱-۷). بعضی از مسیرهای انتقال پیام، به‌طور مستقل از مرحله هسته‌ای، محرک جنش سلولی بوه یا اگزوسیتوز گرانول را از سیتوپلاسم، فعال می‌نمایند. انتقال پیام باعث پیامدهای مختلفی در سلول می‌شود که عبارتند از فراگیری فعالیت‌های جدید، القای تمایز، متعهد شدن برای تمایز به یک رده سلولی خاص، محافظت از مرگ سلول، آغاز پاسخ‌های تکثیری و رشد سلول و القای توقف چرخه سلول یا مرگ ناشی از آپوپتوز.

گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح لنفوسیت‌های B و T از پیچیده‌ترین ماشین‌های انتقال پیام می‌باشند وقسمت قابل توجهی از فصل حاضر نیز به بحث در مورد این گیرنده‌ها اختصاص دارد.

نخست مروری کامل بر روند انتقال پیام خواهیم داشت و سپس به شرح در مورد گیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌ها و یا گیرنده‌های ایمنی که بر سطح اغلب سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی وجود داشته و از نظر ساختاری مرتبط با گیرنده‌های آنتی‌ژنی هستند، می‌پردازیم. هنگامی که گیرنده‌های سلول‌های T و B مورد بحث قرار می‌گیرند. نقش گیرنده‌های کمکی در فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، انتقال پیام از این نوع گیرنده‌ها در هر یک از راه‌های لنفوسیتی و هم‌چنین نقش گیرنده‌های مهاری در سلول‌های T، B و NK، بیان می‌شود. افزون بر این، انواع مختلف گیرنده‌های سایتوکاینی و سازوکارهای انتقال پیامی که از این گیرنده‌ها آغاز می‌شوند و سرانجام مسیرهای اصلی منتهی به فعال‌شدن NF-κB، نوعی عامل رونویسی مرتبط با ایمنی ذاتی و تطبیقی مورد بحث قرار خواهند گرفت.

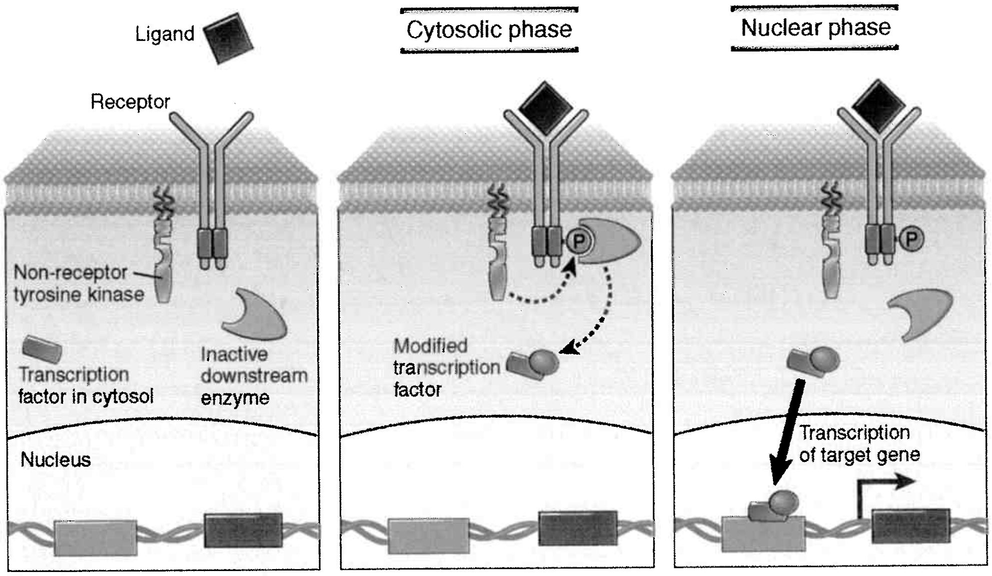
مروری کلی بر انتقال پیام

گیرنده‌هایی که موجب به راه افتادن پاسخ‌های انتقال پیام می‌شوند، به‌طورکلی از پروتئین‌های درون غشایی می‌باشند. دمین‌ها و خارج سلولی این پروتئین‌ها، لیگاندهای ترشحی محلول و یا ساختارهایی که در سطح سلول‌های مجاور و یا دیگر سلول‌ها وجود دارند را شناسایی می‌نمایند. گروه متمایزی از گیرنده‌ها به نام گیرنده‌های هسته‌ای، در حقیقت عوامل رونویسی هستند که برای بروز فعالیت با لیگاندهای محلول در لیپید فعال می‌شوند. لیگاندهای محلول در لیپید مزبور به سهولت می‌تانند از غشای پلاسمایی عبور کنند.

مرحله آغاز روند انتقال پیام احتمال دارد به مجتمع‌شدن گیرنده با واسطه لیگاند، موسوم به اتصال متقاطع گیرنده و یا تغییرات فضایی گیرنده در اثر اتصال به لیگاند، نیاز داشته باشد. هر دو سازوکار آغاز انتقال پیام موجب ایجاد شکل هندسی جدیدی در بخش سیتوزولی گیرنده، که با مولکول‌های انتقال پیام دیگری برهم‌کنش می‌دهد.

یک رویداد مشترک آغازین در انتقال پیام اضافه‌شدن آنزیمی یک بنیان فسفات به زنجیره جانبی اسیدآمینه‌های کلیدی تیروزین، سرین یا ترئونین در بخش سیتوزولی یک گیرنده یا نوعی پروتئین سازواگر خاص، باشد. آنزیم‌هایی که گروه‌های فسفات را در زنجیره‌های جانبی اسیدآمینه‌ها اضافه می‌نند، موسوم به پروتئین کینازها[3] می‌باشند. بسیاری از وقایع اولیه در انتقال پیام در لنفوسیت وابسته به پروتئین کینازهایی است که بنیان‌های کلیدی تیروزین را فسفوریله می‌نمایند. این نوع

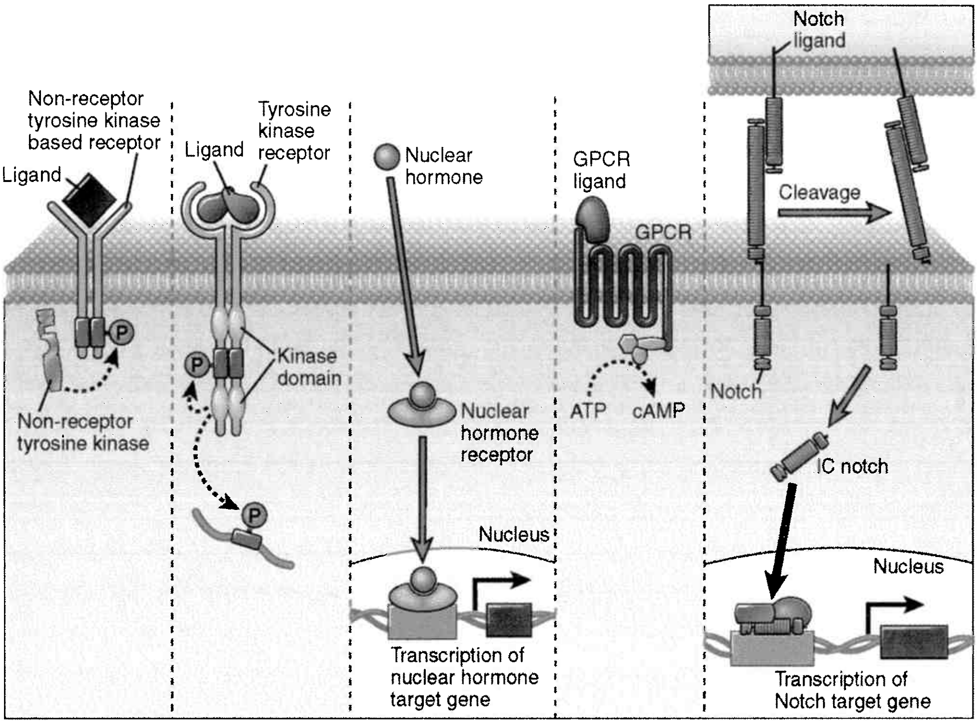
1. Initial cytosolic phase
2. Nuclear phase
3. Protein kinases



شکل ۱-۷. پیام‌دهی از سطح سلول دارای مراحل سیتوزولی و هسته‌ای است. در شکل نوعی گیرنده که پس از اتصال لیگاند به آن تیروزین کیناز غیرگیرنده را فعال نموده، نشان داده شده است. در مرحله سیتوزولی انتقال پیام، کیناز غیرگیرنده بنیان تیروزن کلیدی را در دنباله سیتوپلاسمی گیرنده فسفوریله می‌کند. دراین حالت دنبال گیرنده حاوی فسفوتیروزین می‌تواند آنزیم فرودست را فراخوانده و آن را فعال نماید. در مرحله سیتوزولی آنزیم فعال‌شده یک عامل رونویسی اختصاصی را که در سیتوپلاسم وجود دارد، دچار تغییر پس از مرحله ترجمه می‌کند. در مرحله هسته‌ای عامل تغییر یافته، وارد هسته شده و بیان ژن‌های هدف را القا می‌نماید. این ژن‌ها همگی دارای یک جایگاه اتصال در راه‌انداز و یا در بعضی یک ناحیه تنظیم‌کنندگی بوده که می‌توانند به عامل رونویسی تغییریافته، متصل شود و روند رونویسی را تسهیل کنند.

آنزیم‌ها را **پروتئین تیروزین کیناز**[1] می‌نامند. دیگر پروتئین‌های کینازهایی که در مسیرهای انتقال پیام نقش دارند. سرین / ترئونین کینازها[2] بوده که در فسفوریله نمودن بنیان‌های سرین و ترئونین در سوبستراهای پروتئینی دخالت دارند. بعضی از آنزیم‌هایی که در فرودست گیرنده‌های انتقال پیام فعال می‌شوند سوبستراهای لیپیدی را فسفوریله نموده و بنابراین به آن‌ها **لیپید کینازها**[3] می‌گویند. برای هر نوع رویداد فسفوریلاسیون یک فسفاتاز[4] اختصاصی وجود دارد. فسفاتاز آنزیمی است که می‌تواند بنیان فسفات را برداشته و بدین‌صورت روند انتقال پیام را تعدیل نماید. به‌طور معمول این فسفاتازها نقش مهمی در مهار انتقال پیام دارند. فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنها تغییرات پس از ترجمه که هدایت‌کننده روند انتقال پیام است، نخواهد بود بلکه تغییرات بسیاری دیگر که تسهیل‌کننده وقایع انتقال پیام می‌باشند نیز شناخته شده‌اند. برای نمونه، نوعی از تغییرات که در ادامه همین فصل بیان خواهد شد، یوبیکوئیتینه‌شدن[5] می‌باشد. این تغییر شامل افزوده‌شدن مولکول‌های یوبیکوئیتین به مولکول‌های پروتئین برای تخریب‌شان و یا هدایت انتقال پیام در بسیاری از سلول‌ها مانند لنفوسیت‌ها می‌باشد. بسیاری از مولکول‌های انتقال پیام با اضافه شدن لیپیدها تغییر می‌یابند. ممکن است این تغییر به قرار گرفتن پروتئین در غشای پلاسمایی یا گاهی ناحیه خاصی از جهت برهم‌کنش کارآمدتر آن‌ها با دیگر مولکول‌های پیام‌رسانی کمک کند که

1. Protein tyrosine kinase
2. Serine/threonine kinases
3. Lipid kinases
4. Phosphatase
5. Ubiquitination



شکل ۲-۷. گروه‌های اصلی گیرنده‌های انتقال پیام در سیستم ایمنی. در شکل انواعی از گیرنده‌ها نشان داده شده است. در هر قسمت یک تیروزین کیناز غیرگیرنده، یک تیروزین کیناز گیرنده، یک گیرنده هسته‌ای که به لیگاند خود متصل شده و می‌تواند روند رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد، یک گیرنده که هفت بار عرض غشا را طی می‌کند و متصل به پروتئین‌های G هترودایمری است و سرانجام Notch که پس از شناسایی لیگاند خود بر سطح سلول‌های خاص، شکسته می‌شود. قطعه شکسته‌شده درون سلولی آن (IC Notch) وارد هسته می‌شود و رونویسی از ژن‌های هدف خاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

با اتصال به این میکرودمین‌ها کارهای مورد نظر خود را انجام می‌دهند.

گیرنده‌های سلولی، براساس سازوکارهای انتقال پیامی که مورد استفاده قرار می‌دهند و هم‌چنین مسیرهای بیوشیمیایی که آن‌ها را فعال می‌سازند، به چندین گروه تقسیم می‌شوند (شکل ۲-۷):

- گیرنده‌هایی که *تیروزین کینازهای غیرگیرنده*[1] را مورد استفاده قرار می‌دهند. در این گروه از گیرنده‌های غشایی، زنجیره‌های متصل‌شونده به لیگاند فاقد فعالیت کاتالیتیک درونی می‌باشند، اما تیروزین کیناز درون سلولی جداگانه به نام تیروزین کیناز غیرگیرنده دارند. این تیروزین کیناز با فسفوریله کردن بنیان‌های اختصاصی در گیرنده و یا دیگر پروتئین‌های مرتبط با گیرنده، در فعال‌ساختن گیرنده نقش دارد (بازگشت به شکل ۱-۷). خانواده‌ای از گیرنده‌ها به نام گیرنده‌های ایمنی، بعضی از آن‌هاییکه آنتی‌ژن‌ها را شناسایی نموده و یا آن‌هایی که بخش‌های Fc آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌نمایند، همگی برای آغاز روند انتقال پیام از تیروزین کیناز غیرگیرنده استفاده می‌کنند. بخشی از خانواده گیرنده‌های ایمنی و هم‌چنین برخی از گیرنده‌های سایتوکاینی (در ادامه این فصل بیان می‌شوند) نیز از تیروزین کینازهای غیرگیرنده استفاده می‌کنند. هم‌چنین

1. Non-receptor tyrosine kinases

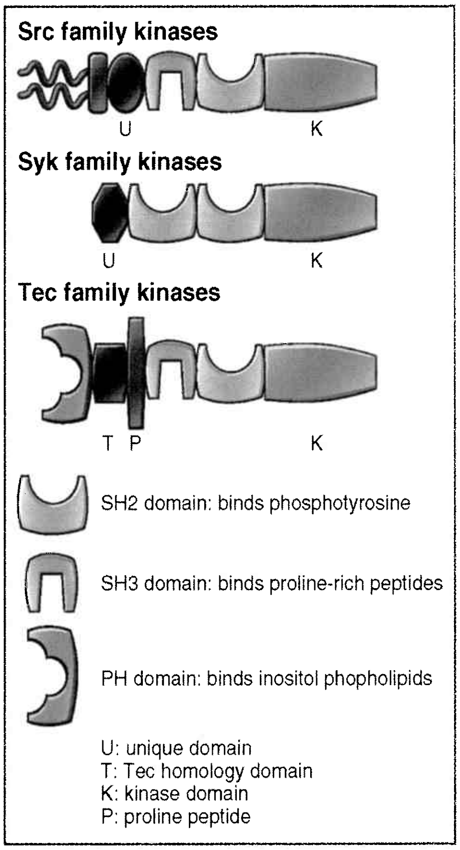
اینتگرین‌ها که از گیرنده‌های چسبان کلیدی در سیستم ایمنی می‌باشند، با فعال‌شدن تیروزین کینازهای غیرگیرنده، پیام را منتقل می‌کند.

- **تیروزین کینازهای گیرنده[1] (RTKs)** از پروتئین‌های غشایی سرتاسری می‌باشند. پس از آنکه چندین تیروزین کیناز گیرنده با لیگاندهای چندظرفیتی خارج سلولی اتصال متقاطع یافتند، یک دمین (یا دمین‌های) تیروزین کیناز دورنی را واقع در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود فعال می‌کنند. مثالی از RTK مرتبط با شکل‌گیری سلول خونی، پروتئین c-Kit می‌باشد. دیگر نمونه‌های RTK شامل گیرنده انسولین، گیرنده عامل رشد اپیدرمی[2] و گیرنده عامل رشد مشتق از پلاکت[3] هستند.
- **گیرنده‌های هسته‌ای[4].** این گیرنده‌ها به‌طور معمول در هسته جای گرفته یا به هسته مهاجرت می‌کنند و در آن‌جا به‌عنوان فاکتورهای رونویسی کار می‌کند. اتصال لیگاند محلول در لیپید به گیرنده هسته‌ای خود سبب می‌شود که مجموعه اخیر توانایی القای رونویسی یا مهار بیان ژن را به‌دست آورد. گیرنده‌های هسته‌ای هورمون[5]، مانند گیرنده ویتامین D و گیرنده گلوکوکورتیکوئید، می‌توانند در طیف گسترده‌ای از وقایع مختلف، از تکامل سیستم ایمنی تا تعدیل بیان ژن سایتوکاین، نقش داشته باشند.
- **گیرنده‌های همراه با پروتئین G (GPCRs)**، گیرنده‌هایی هستند که پروتئین‌های همراه با GTP را فعال می‌کنند. این نوع گیرنده‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که هفت بار عرض غشای پلاسمایی را طی می‌نمایند؛ به همین دلیل گاهی آن‌ها را گیرنده‌های سرپنتین[6] نیز می‌نامند. تغییر شکل فضایی که متعاقب اتصال لیگاند به این نوع گیرنده ایجاد می‌شود، موجب فعال‌شدن پروتئین G هترودایمر مرتبط با گیرنده می‌گردد. پیامد این امر آغاز وقایع انتقال پیام فرودست گیرنده می‌باشد. نمونه‌هایی از این نوع گیرنده‌ها که مرتبط با ایمنی و التهاب هستند، عبارتند از: گیرنده‌های لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، قطعات $C3\alpha$ و $C5\alpha$ کمپلمان، پپتید f-met-leu-phe باکتریایی و همه کموکاین‌ها (بازگشت به فصل سوم)، انواع پروتئین‌های G مختلف متصل به GPCRها، احتمال دارد موجب فعال‌شدن یا مهار عوامل اجرایی فرودست متفاوتی شوند. دو آنزیم مهمی که GPCRها آن‌ها را فعال می‌نمایند آدنیلات سیکلاز[7] و فسفولیپاز C می‌باشند. آدنیلات سیکلاز با تبدیل ATP به مولکول اجرایی cAMP توانای فعال نمودن شماری از پاسخ‌های سلولی را خواهد داشت و فسفولیپاز C محرک چندین پیام بوده که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.
- **دیگر انواع گیرنده‌ها.** انواع دیگری از گیرنده‌ها که از پیش‌تر اهمیت آن‌ها در تکامل جنین و در بعضی از بافت‌های بالغ خاص مشخص بوده است. اکنون نقش آن‌ها در سیستم ایمنی نیز روشن شده است. پروتئین‌های گیرنده خانواده Notch در تکامل طیف وسیعی از گونه‌های مختلفنقش دارند. اتصال لیگاندهای اختصاصی به گیرنده‌های این خانواده منجر به شکسته‌شدن پروتئولیتیک گیرنده و انتقال دمین سیتوپلاسمی (Notch درون سلولی) به درون هسته می‌شود. دمین سیتوپلاسمی شکسته‌شده به‌عنوان بخشی از مجموعه رونویسی عمل می‌نماید. پروتئین‌های Notch در تعیین سرنوشت لنفوسیت‌ها در طی روند تکامل آن‌ها نقش داشته (بازگشت به فصل ۸) و هم‌چنین احتمال دارد فعال‌شدن لنفوسیت‌های بالغ را تحت تأثیر قرار دهند. گروهی از لیگاندها به نام پروتئین‌های Wnt می‌توانند در لنفوسیت‌سازی (لنفوپوئز) کارآمد باشند. انتقال پیام از گیرنده‌های درون غشایی اختصاصی پروتئین‌های Wnt، می‌تواند موجب تنظیم سطوح β-کاتنین[8] شود. β-کاتنین باعث می‌شود فعالیت رونویسی پروتئین‌هایی که در تکامل سلول B و T نقش دارند، تسهیل گردد. در ادامه در فصل هشتم مورد بحث قرار می‌گیرد. گیرنده‌های انتقال

---

1. Receptor tyrosine kinases (RTKs)
2. Epidermal growth factor receptor
3. Platelet-derived growth factor receptor
4. Nuclear receptors
5. Nuclear hormone receptors
6. Serpentine receptors
7. Adenylate cyclase
8. β-catenin

پیام و مسیرهای متعددی که ابتدا در سلول‌های غیرایمنی کشف شده بودند، اکنون آنالیز آن‌ها در زیست‌شناسی لنفوسیت آغاز شده است. تلاش ما بر این نیست که در این فصل همه این مسیرها به‌طور جامع مورد بحث قرار گیرند.



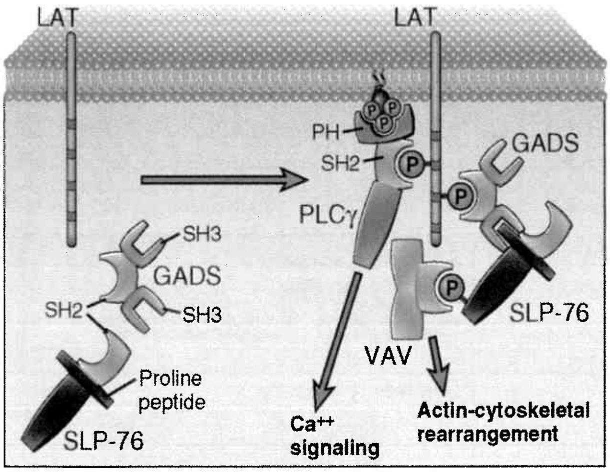
شکل ۳-۷. ساختار مولکولی تیروزین کینازی که بر فعال‌شدن لنفوسیت کارآمد است. طرح‌ها شامل دمین‌های SH2 بوده که به پلی‌پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین اختصاصی متصل می‌شوند. دمین‌های SH3 که توالی‌های غنی از پرولین را در پلی‌پپتیدها شناسایی می‌کنند. دمین‌های PH که PIP3 یا دیگر لیپیدهای مشتق از فسفاتیدیل اینوزیتول را شناسایی می‌نمایند و دمین‌های همان Tec در تیروزین کینازهای خانواده Tec خانواده‌های تیروزین کیناز ترسیم‌شده، کینازهای خانواده Src شامل Sec-c، Lyn، Fyn و Lck و کینازهای خانواده Syk شامل Syk و ZAP-70 و هم‌چنین کینازهای خانواده Tec شامل Tec، Btk و Itk هستند.

پروتئین‌های انتقال پیام واحدی[1] و سازواگرها (آداپتورها)[2]

مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام اغلب از واحدهای متمایزی با کارکرد متصل‌شوندگی یا کاتالیتیک اختصاصی، تشکیل شده‌اند. فسفوریلاسیون تیروزین یکی از کشفیات مهم در زمینه مطالعه مسیرهای انتقال پیام سلولی بود. در پی آن مشخص گردید توالی مجاور بنیان‌های تیروزین فسفوریله شده در برهم‌کنش پروتئین‌هایی که تیروزین آن‌ها فسفوریله شده با دیگر مولکول‌های انتقال پیام، نقش دارد. شناخت ویژگی چند واحدی یا چند دمینی بودن مولکول‌های انتقال پیام که هر یک از این واحدها با دمین‌ها دارای کارکرد خاصی می‌باشند از مطالعه تیروزین کینازهای غیرگیرنده به‌دست آمد. مولکول همسان (هومولوگ) سلولی پروتئین تمایزدهنده ویروس سارکومای Rous، به نام Src، نخستین نمونه از خانواده تیروزین کینازهای غیرگیرنده بوده که از نظر ایمنی‌شناسی اهمیت دارند. این گروه از تیروزین کینازها موسوم به کینازهای خانواده Src[3] دارای دمین‌های منحصر به فردی به نام دمین‌های همسان Src دو[4] (SH2) و همسان Src سه[5] (SH3) است. آن‌ها هم‌چنین واحد یک دمین تیروزین کیناز کاتالیتیک و یک دمین اضافه‌کننده لیپید N- ترمینال[6] که موجب اتصال کووالان یک مولکول میریستیک اسید به پروتئین می‌شود، می‌باشند. اسید میریستیک سبب هدایت کینازهای خانواده Src به سوی غشای پلاسمایی می‌گردد. ساختار چند واحدی سه خانواده از تیروزین کینازها که برای سیستم ایمنی اهمیت دارند در شکل ۳-۷ نشان داده شده‌اند.

دمین‌های SH2 از ۱۰۰ اسیدآمینه که به شکل خاصی چین خورده‌اند، تشکیل شده‌اند. این دمین‌ها پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین‌های اختصاصی را شناسایی می‌نماید. در انتقال پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی، کینازهای خانواده Src بنیان‌های تیروزین موجود در موتیف‌های خاصی را فسفوریله می‌کنند. این الگوها در دنباله‌های سیتوپلاسمی

1. Modular signaling proteins
2. Adaptors
3. Src family kinases
4. Src homology 2
5. Src homology 3
6. N-terminal lipid addition domain



شکل ۴-۷. سازواگرهای برگزیده‌ای که در فعال‌سازی لنفوسیت نقش دارند. در سمت چپ، LAT نوعی پروتئین سرتاسری غشایی، که به‌عنوان سازواگر نقش داشته و دو سازواگر سیتوزولی، به نام‌های GADS و SLP-76، در سلول T غیرفعال نشان داده شده‌اند. در سمت راست، بعد از فعال‌شدن سلول T، تیروزین LAT فسفوریله شده و سبب فراخوانی PLCγ و سازواگر GADS می‌شود. هر دوی این مولکول‌ها دمین‌های SH2 می‌باشند. نوعی توالی غنی از اسیدآمینه پرولین با دمین SH3 مولکول GADS در ارتباط می‌باشند. SLP-76 که تیروزین آن فسفوریله شده سبب فراخوانی Vav می‌شود.

پروتئین‌هایی قرار دارند که بخشی از مجموعه گیرنده به‌شمار می‌آیند (در ادامه توصیف می‌شوند). این موتیف‌های فسفوتیروزین موجود در مجموعه گیرنده آنتی‌ژن در ادامه دمین‌های SH2 را در تیروزین کینازهای خانواده Syk مانند Syk، ZAP-70 شناسایی می‌کنند (بازگشت به شکل ۳-۷). فراخوانی یکی از کینازهای خانواده Syk به گیرنده آنتی‌ژن یکی از مراحل کلیدی فعال‌شدن گیرنده آنتی‌ژن به‌شمار می‌آید. این امر به واسطه برهم‌کنش دمین SH2 اختصاصی با فسفوتیروزین صورت می‌گیرد. دمین‌های SH3 نیز به طول حدود ۱۰۰ اسیدآمینه بوده و به برهم‌کنش‌های پروتئین ـ پروتئین با اتصال به توالی‌های غنی از پرولین در پروتئین‌های خاص، کمک می‌کند. نوعی دیگر از دمین‌های چند واحدی، دمین همسان پلکسترین[1] (PH) بوده که می‌تواند فسفولیپیدهای اختصاصی را شناسایی نماید. دمین‌های PH در شماری از مولکول‌های انتقال پیام شامل تیروزین کیناز خانواده TEC یعنی Btk، وجود دارد. این تیروزین کنیاز، فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات[2] (PIP3)، گروه لیپیدی در سطح لایه درونی غشای پلاسمایی، را شناسایی می‌کند.

پروتئین‌های سازواگر (آداپتور) در نقش مراکز مولکولی که به‌طور فیزیکی چندین آنزیم مختلف را به هم متصل نموده و سبب پیشبرد هم‌آوری مجموعه مولکولی انتقال پیام می‌شوند، عمل می‌نمایند. سازواگرها احتمال دارد پروتئین‌های غشایی سرتاسری مانند LAT (اتصال دهنده برای فعال‌شدن سلول‌های T[3]) (شکل ۴-۷) یا پروتئین‌های سیتوزولی نظیر BLNK (متصل‌کننده سلول B[4])، SLP-76 (پروتئین متصل‌کننده حاوی دمین SH2 ۷۶ کیلودالتونی[5]) و GADS (پروتئین سازواگر مرتبط با Grb-2 فرودست Shc[6])، باشند. یک مولکول سازواگر معمول دارای چندین دمین اختصاصی مانند دمین‌های SH2 و SH3 بوده که واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین ـ پروتئین می‌باشند (انواع متعدد دیگری از دمین‌های چند بخشی یا واحدی وجود دارد که در این‌جا ذکر نشدند). مولکول‌های سازواگر احتمال دارد هم‌چنین واجد بعضی از توالی‌های غنی از پرولین (که می‌توانند به دیگر پروتئین‌های دارای دمین‌های SH3 متصل شوند) نیز باشند. افزون براین، مولکول‌های سازواگر اغلب دارای بنیان‌های تیروزین مهمی

---

1. Pleckstrin homology (PH) domain
2. Phosphatidylinositol triphosphate
3. Linker for the activation of T cells
4. B cell linker
5. SH2 domain-containing linker protein of 76 KD (SLP-76)
6. Grb-2-related adaptor protein downstream of Shc (GADS)

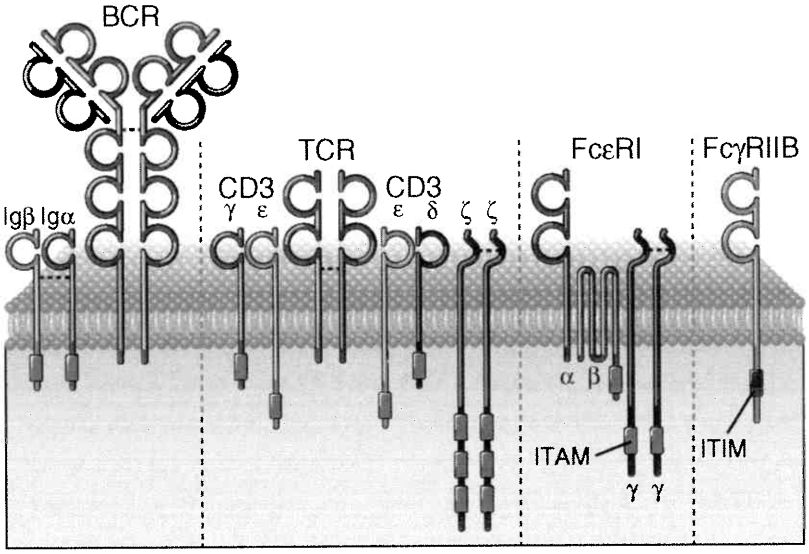
بوده که احتمال دارد با تیروزین کینازها، فسفوریله شوند. بنیان‌های فسفوریله‌شونده قرار دارند، تعیین‌کننده آن دسته از دمین‌های SH2 اختصاصی بوده که احتمال دارد به این جایگاه اتصال یابند. برای نمونه مولکول سازواگر با الگوی YxxM اسیدآمینه تیروزین، M نشان‌دهنده متیونین و x می‌تواند هر اسیدآمینه‌ای باشد) به دمین SH2 در لیپید کیناز فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز ۳[1] (کیناز PI3) متصل می‌شود. همان پروتئین سازواگر احتمال دارد موجب فراخوانی تیروزین کینازی با دمین SH3 اختصاصی به توالی غنی از پرولین شود. دراین‌حالت، احتمال دارد فسفوریله شدن تیروزین پروتئین سازواگر باعث شود یک تیروزین کیناز و کیناز -PI3 در کنار یکدیگر قرار گرفته و بدین شکل فسفوریلاسیون و فعال‌شدن کیناز -PI3 روی دهد. بنابراین انتقال پیام نوعی پدیده شبکه‌ای دسته‌جمعی[2] خواهد بود. پیام اولیه (برای مثال فسفوریله‌شدن تیروزین) موجب در کنار هم قرار گرفتن پروتئین‌ها در مراکزی سازواگراها) خاص می‌گردد. پیامد این امر فعال‌شدن آنزیم‌های اختصاصی بوده که محل استقرار و فعالیت عوامل رونویسی فرودست را تحت تأثیر قرار می‌دهند و یا رویدادهای سلولی دیگر مانند پلیمریزه شدن اکتین را القا می‌نمایند.

خانواده گیرنده ایمنی

گیرنده‌های ایمنی، خانواده منحصر به فردی از مجموعه گیرنده بوده که به‌طور معمول از پروتئین‌های درون غشایی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی ساخته شده‌اند. این گیرنده‌ها در شناسایی لیگاند نقش دارند و با دیگر پروتئین‌های درون غشایی انتقال پیام که در دنباله سیتوپلاسمی خود دارای موتیف‌های منحصر به فرد حاوی تیروزین می‌باشند، مرتبط هستند. در حالی‌که اجزای انتقال پیام به‌طور معمول از پروتئین‌های شناسایی‌کننده لیگاند جدا هستند، اما در شمار اندکی از اعضای این خانواده گیرنده از زنجیرهای منفرد تشکیل شده است. در این زنجیره دمین‌های خارج سلولی در شناسایی لیگاند و دنباله سیتوپلاسمی، حاوی بنیان‌های انتقال پیام خانواده گیرنده ایمنی اغلب در کنار تیروزین کینازهای غیرگیرنده خانواده Src قرار دارند. تیروزین کینازهای غیرگیرنده خانواده Src دارای واحدهای لنگری لیپیدی در پایانه آمینی بوده که آن‌ها را در لایه درونی غشای پلاسمایی نگاه می‌دارد.

الگوهای سیتوپلاسمی حاوی تیروزین در پروتئین‌های انتقال پیام خانواده گیرنده ایمنی، به‌طور معمول یکی از دو نوع متفاوت می‌باشد که در ادامه بیان شده‌اند. موتیف‌های ITAM (**گیرنده‌های ایمنی دارای موتیف‌های فعال‌کننده بر پایه تیروزین**[3]) بر سطح گیرنده‌های کارآمد در فعال‌شدن سلول وجود داشته و دارای توالی $YxxL/I(x)_{6\text{-}8}YxxL/I$ می‌باشند. Y برای بنیان تیروزین، L برای بنیان لوسین، I برای ایزولوسین و x می‌تواند هر اسیدآمینه‌ای باشد. الگوهای ITAM می‌توانند با کینازهای خانواده Src هنگامی که گیرنده ایمنی فعال شود، در محل هر دو بنیان تیروزین فسفوریله شوند. ITAMهای فسفوریله‌شده موجب فراخوانی تیروزین کیناز خانواده Syk/ZAP-70 می‌شوند. این تیروزین کیناز واجد دمین‌های پشت سر هم SH2 بوده که هر کدام به یکی از دو الگوی YxxL/I فسفوریله شده ITAM متصل می‌شوند. اتصال Syk (یا ZAP-70) به فسفر -ITAM منجر به تغییرشکل فضایی این کیناز و فعال‌شدن آن می‌گردد. سپس کیناز Syk یا ZAP-70 فعال‌شده، فعال‌شدن سلول ایمنی را هدایت می‌کند. بعضی از گیرنده‌های ایمنی پاسخ‌های سلولی را مهار می‌کنند. زنجیره‌های انتقال پیام این گیرنده‌ها احتمال دارد دارای موتیفی به نام ITIM (**گیرنده‌های ایمنی دارای موتیف‌های مهارکننده بر پایه تیروزین**[4]) بوده که اندکی متفاوت از الگوهای واجد تیروزین می‌باشد. این الگو دارای توالی حفاظت شده V/L/LxYxxL است و در آن V نمایانگر بنیان والین می‌باشد. الگوهای ITIM فسفوریله شده موجب فراخوانی تیروزین یا اینوزیتول‌لیپید فسفوریله می‌شوند. اینوزیتول لیپیدفسفاتاز بنیان‌های فسفات را از گروه‌های فسفوتیروزین یا لیپیدفسفاتازهای خاص برداشته و بدین ترتیب با اثر فعال‌شدن گیرنده ایمنی به‌واسطه ITAM مقابله می‌کند.

1. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase)
2. Social networking phenomenon
3. Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motifs
4. Immunoreceptore Tyrosine-based Inhibitory Motifs



شکل ۵-۷. اعضای برگزیده خانواده گیرنده ایمنی. چهار عضو برگزیده از خانواده گیرنده ایمنی در شکل نشان داده شده است. به‌طور معمول، گیرنده‌های ایمنی که سلول‌های ایمنی را فعال می‌نمایند دارای زنجیره‌های جداگانه‌ای برای شناسایی و زنجیره‌های مرتبط با آن‌ها که واحد الگوهای ITAM سیتوزولی هستند، می‌باشد. مثال‌ها در شکل شامل گیرده سلول B (BCR)، گیرنده سلول T (TCR) و گیرنده با میل پیوندی زیاد برای IgE (FcεRI) هستند. گیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی به‌طور معمول دارای الگوهای ITIM در بخش سیتوزولی همان زنجیره‌هایی می‌باشد که از بخش خارج سلولی آن برای شناسایی لیگاند استفاده می‌شود. گیرنده مهاری نشان داده شده در شکل FcγRIIB و سلول‌های میلوئیدی مشاهده می‌گردد.

اعضای خانواده گیرنده ایمنی عبارتند از: گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سطح سلول‌های B و T، گیرنده IgE در سطح ماست‌سل‌ها و گیرنده‌های Fc فعال‌کننده و مهاری در سطح سلول‌های ایمنی ذاتی و لنفوسیت‌های B (شکل ۵-۷). الگوهای ITAM در دنباله سیتوپلاسمی چندین مجموعه گیرنده ایمنی که در انتقال پیام نقش دارند، مشاهده می‌شود؛ این گیرنده‌ها عبارتند از: زنجیره زتا و پروتئین‌های Igα و Igβ مرتبط با مولکول‌های ایمونوگلوبولینی غشایی (گیرنده‌های آنتی‌ژنی) سلول‌های B و اجزای چندین گیرنده Fc و گیرنده فعال‌کننده NKG_2D بر سطح سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (بازگشت به فصل ۴). گیرنده‌های مهاری شامل CD22، FcγRIIB و چندین گیرنده مهاری سلول NK می‌باشد که دارای ITIMها در دمین‌های سیتوپلاسمی خود یا همراه با پروتئین‌های دیگر می‌باشند.

ویژگی‌های کلی انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن

انتقال پیام در فرودست گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T و B شامل توالی از وقایع شبیه به هم می‌باشد، مواردی که در ادامه بیان خواهد شد.

- اتصال لیگاند چند ظرفیتی به گیرنده موجب مجتمع شدن این گیرنده‌ها گردیده و به فعال‌شدن کیناز خانواده Src مرتبط با گیرنده منتهی می‌شود. هم‌چنین اتصال لیگاند به گیرنده موجب بازشدن چین‌خوردگی دنباله سیتوپلاسمی زنجیره پلی‌پپتیدی شده که به‌عنوان بخشی از گیرنده محسوب می‌گردد. رویداد بازشدن چین‌خوردگی (تغییر شکل فضایی) احتمال دارد سبب شود بنیان‌های تیروزینی الگوهای ITAM سیتوزولی که پیش‌تر پنهان بوده‌اند، برای فسفوریله‌شدن در دسترس یکی از اعضای کیناز خانواده Src قرار گیرند.
- کیناز خانواده Src فعال‌شده، تیروزین‌های الگوهای

ITAM موجود در پروتئین‌های انتقال پیام (که بخشی از مجموعه گیرنده می‌باشند) را فسفوریله می‌نمایند.

- دو تیروزین فسفوریله شده در یک ITAM با یکی از تیروزین کینازهای خانواده Syk که دارای دمین‌های پشت سر هم SH2 می‌باشد، شناسایی می‌شوند. هر یک از این دمین‌های SH2 یک فسفوتیروزین ITAM را شناسایی می‌کند.
- فراخوانی تیروزین کیناز خانواده Syk به ITAM فسفوریله موجب فعال‌شدن این تیروزین کیناز و متعاقب آن فسفوریله شدن تیروزین‌های پروتئین‌های سازواگر و آنزیم‌هایی می‌شود که مسیرهای انتقال پیام خاصی را در فرودست گیرنده ایمنی فعال می‌نمایند.

توالی این وقایع با جزئیات بیش‌تر همراه با موضوع انتقال پیام از گیرنده سلول T و B، در همین فصل، مورد بحث قرار می‌گیرند.

تغییرات در شدت انتقال پیام از TCR و گیرنده سلول B (BCR) سرنوشت لنفوسیت‌ها را در طی تکامل و فعال‌شدن آن‌ها تعیین می‌نماید. به‌عبارتی دیگر، حضور تعداد متفاوتی از مولکول‌های انتقال پیام که از طریق گیرنده‌های آنتی‌چنی فعال شده‌اند، در لنفوسیت‌ها به‌طور متفاوتی تفسیر می‌شود. برای نمونه، در طی تکامل سلول‌های T در تیموس، برای آغاز گزینش مثبت به پیام‌های ضعیفی از گیرنده آنتی‌ژن نیاز می‌باشد. گزینش مثبت روندی است که در آن سلول‌های مفید از طریق تطابق مولکول‌های کمک گیرنده آن‌ها با مولکول‌های MHC مناسب، بقا می‌یابند. به‌تدریج با شدت گرفتن پیام‌های حاصل از گیرنده آنتی‌ژن احتمال دارد گزینش مثبت سلول‌های T در حال تکامل برای تبدیل به رده CD4 و CD8، صورت گیرد (بازگشت به فصل ۸). در مقابل، پیام‌های قوی و شدید حاصل از گیرنده آنتی‌چن در طی بلوغ، احتمال دارد موجب مرگ لنفوسیت در اثر آپوپتوز شود. هم‌چنین شدت پیام‌دهی TCR و BCR می‌تواند در القای نوع پاسخ ایمنی که با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود، کارآمد باشد.

انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن از طریق سه سازوکار که برای این نوع گیرنده‌ها منحصر به فرد می‌باشد، به‌طور دقیق تنظیم و تعدیل می‌گردد.

- **استفاده پیش‌رونده از *ITAM*.** یکی از راه‌هایی که میزان متفاوتی پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی ایجاد می‌کند، فسفوریلاسیون شمار متفاوتی از تیروزین‌های ITAM پس از درگیر شدن گیرنده می‌باشد. مجموعه TCR شش زنجیره انتقال پیام و ده موتیف ITAM دارد. تعداد موتیف‌های ITAM که احتمال دارد فسفوریله شوند به موازات افزایش میل پیوندی لیگاندها برای TCR، افزایش می‌یابند. بنابراین تعداد الگوهای ITAM فسفوریله شده و سیتوزول، بازتابی از میل پیوندی آنتی‌ژن برای اتصال به TCR است و این میل پیوندی می‌تواند ماهیت پاسخ سلولی را در مراحل مختلف روند تمایز و فعال شدن سلول تحت تأثیر قرار دهد. مجموعه BCR دو الگوی IATM دارد، اما این تعداد در هنگام اتصال متقاطع گیرنده‌ها با آنتی‌ژن چندظرفیتی افزایش می‌یابد. بنابراین میزان اتصال متقاطع گیرنده با آنتی‌ژن‌ها احتمال دارد تعیین‌کننده تعداد الگوهای ITAM مورد استفاده بوده و در نتیجه پاسخ‌های متفاوتی به آنتی‌ژن‌ها با میل پیوندی و ظرفیت مختلف، ایجاد خواهد شد.
- **افزایش فعالیت سلول با کمک گیرنده‌های کمی.** گیرنده‌های کمکی[1] یکی گیرنده کمکی نوعی پروتئین انتقال پیام درون غشایی در سطح لنفوسیت بوده که می‌تواند موجب تسهیل و پیشبرد فعال‌شدن گیرنده آنتی‌ژن از طریق اتصال هم‌زمان با همان مجموعه آنتی‌ژنی که با گیرنده آنتی‌ژن شناسایی شده است، گردد. گیرنده کمکی با آنزیم‌های انتقال پیامی که به دنبالیه سیتوپلاسمی آن متصل است می‌تواند هنگامی که در مجاورت گیرنده آنتی‌ژن قرار می‌گیرد، موجب تسهیل فسفوریلاسیون ITAM و در نتیجه فعال‌شدن گیرنده آنتی‌ژن شود. گیرنده‌های کمکی سلول‌های T پروتئین‌های CD4 و CD8 بوده که تعیین‌کننده زیرگروه‌های متفاوت این سلول‌ها از نظر کارکرد می‌باشند. گیرنده کمپلمان نوع ۲[2] (CR2/CD2I)

1. Coreceptors
2. Complement receptor type 2

به‌عنوان گیرنده کمکی سلول‌های B محسوب می‌شود (بازگشت به فصل ۱۲).

- تعدیل روند انتقال پیام از گیرنده‌های مهاری. **گیرنده‌های مهاری**[1] کلیدی در سلول‌های T شامل CTLA-4 و PD-I بوده در حالی که پیام‌های مهاری مهم در سلول‌های B، با گیرنده‌هایی نظیر CD22 و FcγRIIB ایجاد می‌شوند. نقش این گیرنده‌های مهاری در ادامه در همین فصل بیان خواهد شد.

افزون بر این گاهی در بعضی از شرایط احتمال دارد پیام‌های ناشی از گیرنده آنتی‌ژن با پیام‌هایی از گیرنده‌های دیگر، به نام **گیرنده‌های کمک محرک**[2] همراه شوند. این امر نقطه کنترلی و نظارتی دیگری برای روند فعال‌شدن لنفوسیت‌ها خواهد بود. گیرنده‌های کمک محرک «پیام دوم» را برای لنفوسیت‌ها (شناسایی آنتی‌ژن به‌عنوان پیام اول) فراهم می‌نمایند. پیام دوم متضمن این است که پاسخ‌های ایمنی به‌طور معمول با عوامل بیماری‌زای عفونی و موادی که مقلد میکروب‌ها می‌باشند، القا شوند (بازگشت به شکل‌های ۱۸-۴ و ۳-۹). برخلاف گیرنده‌های کمکی، گیرنده‌های کمک محرک اجزایی غیر از لیگاندی که گیرنده آنتی‌ژن مورد شناسایی قرار می‌دهد، شناسایی می‌کنند. پیام حاصل از گیرنده‌های با پیام‌های حاصل از گیرنده آنتی‌ژن همراه شده و برای فعال‌شدن کامل لنفوسیت‌ها به‌کار می‌روند. نمونه‌ای از گیرنده کمک محرک، مولکول CD28 بر سطح سلول‌های T می‌باشد. این مولکول با کمک محرک‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) تحریک می‌شود. مولکول‌های B7-1 و B7-2 بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) که در معرض میکروب‌ها قرار گرفته‌اند، بروز می‌یابند (بازگشت به فصل ۹).

مجموعه گیرنده سلول T و انتقال پیام در سلول T

مجموعه گیرنده سلول T (TCR) در اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی مقارن با شناسایی ساختار مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی MHC متصل به پپتیدها (بازگشت به فصل ۶). یعنی لیگاند سلول‌های T، کشف گردید. این کشف سال‌ها پس از شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و ژن‌های ایمونوگلوبولین انجام گرفت. روش‌های مختلف و متمایزی برای شناسایی مولکولی TCR به‌کار رفت. یکی از این روش‌ها، شناسایی ژن‌هایی بود که به‌طور اختصاصی در سلول‌های T بارز شده و می‌توان وقایع بازآرایی را در آن‌ها نشان داد (یعنی یکی از ویژگی‌های خاص ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن که در فصل هشتم بیان شده است). نخستین ژنی که شناسایی گردید، شبیه ژن‌های ایمونوگلوبولینی بود. مشخص گردیده TCR شبیه آنتی‌بادی‌ها است، هر چند که تفاوت‌های مهمی بین این دو گیرنده آنتی‌ژن وجود دارد (جدول ۱-۷).

ساختار گیرنده سلول T برای آنتی‌ژن

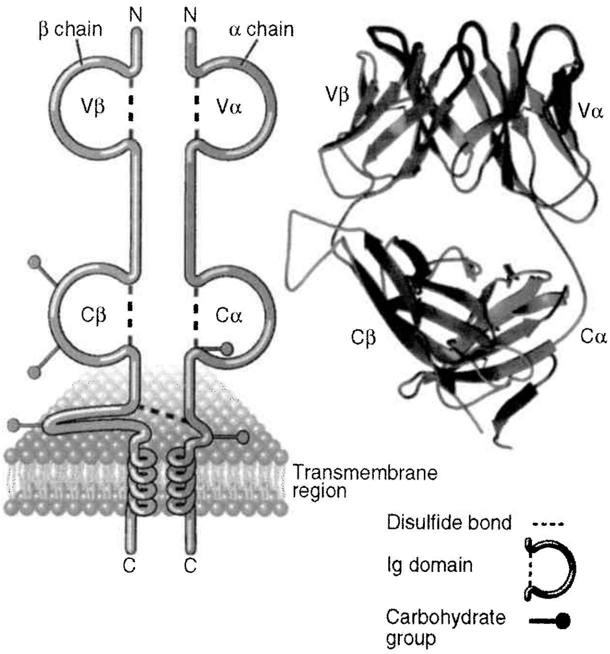
گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و سلول‌کش $CD8^+$ (CTLs) محدود به MHC، هترودایمری متشکل از دو زنجیره پلی‌پپتیدی درون غشای، به نام‌های آلفا (α) و بتا (β) می‌باشند. این دو زنجیره به‌طور کووالان با یک پل دی‌سولفیدی بین بنیان‌های سیستئین خارج سلولی به یکدیگر متصل هستند (شکل ۶-۷). این نوع سلول T سلول‌های T آلفا بتا نام دارند. نوع دیگری از گیرنده‌های سلول T که کم‌تر دیده می‌شوند و در سطح سلول‌های T گاما دلتا وجود دارند، از زنجیره‌های گاما و دلتا تشکیل شده‌اند. هر کدام از زنجیره‌های آلفا یا بتا از بخش‌های مختلفی تشکیل شده است؛ شامل، دمین متغیر پایانه آمینی شبه‌ایمونوگلوبولینی (V)، یک دمین ثابت شبه ایمونوگلوبولینی (C)، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و سرانجام یک ناحیه کوتاه سیتوپلاسمی بنابراین بخش خارج سلولی هترودایمر TCR آلفا بتا از نظر ساختاری مشابه با جایگاه اتصال به آنتی‌ژن (Fab) مولکول ایمونوگلوبولین می‌باشد. بخش Fab مولکول ایمونوگلوبولین از نواحی متغیر (V) و ثابت (C) از زنجیره سبک و نواحی F و یک دمین C از زنجیره سنگین شکل می‌گیرد (بازگشت به فصل ۵).

نواحی V زنجیره‌های آلفا و بتای TCR هر کدام توالی‌های کوتاهی از اسیدآمینه‌هایی هستند که تنوع یا تفاوت‌های گیرنده سلول T مختلف در این نواحی متمرکز

1. Inhibitory receptors
2. Costimulatory receptors

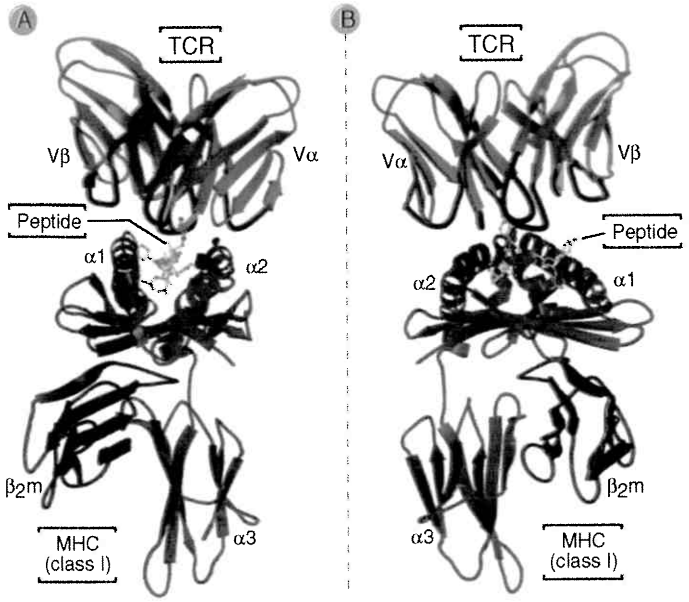
جدول ۱-۷. ویژگی گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت: گیرنده سلول B و ایمونوگلوبولین‌ها

	گیرنده سلول T (TCR)	ایمونوگلوبولین (Ig)
اجزا	زنجیره‌های آلفا و بتا	زنجیره‌های سنگین و سبک
تعداد دمین‌های ایمونوگلوبولینی	یک دمین و یک دمین در هر زنجیره	زنجیره سنگین: یک دمین V و سه یا چهار دمین C زنجیره سبک: یک دمین V و یک دمین C
تعداد CDR ها	سه در هر زنجیره برای اتصال به آنتی‌ژن	سه CDR در هر زنجیره
مولکول‌های انتقال پیام مرتبط با گیرنده	و زنجیره زتا	$Ig\alpha$ و $Ig\beta$
میل پیوندی برای آنتی‌ژن (K_d)	10^{-5} تا 10^{-7} مولار	10^{-7} تا 10^{-11} مولار (ایمونوگلوبولین ترشحی)
تغییرات پس از فعال شدن سلول		
تولید شکل ترشحی	خیر	بلی
تعویض ایزوتایپ	خیر	بلی
جهش‌های سوماتیک	خیر	بلی



شکل ۶-۷. ساختار گیرنده سلول T. نمای شماتیک TCR نوع آلفا بتا (چپ) که دمین‌های یک مولکول TCR اختصاصی برای مجموعه پپتید آنتی‌ژن همراه MHC را نشان می‌دهد. جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در TCR را دمین متغیر زنجیره آلفا ($V\alpha$) و دمین متغیر زنجیره بتا ($V\beta$) تشکیل می‌دهند. نمای نواری شکل (راست)، ساختمان ناحیه خارج سلولی مولکول TCR بوده که با استفاده از روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است. حلقه‌ها، بخش‌های بسیار متغیر هستند که محل اتصال مولکول TCR به پپتید آنتی‌ژنی همراه MHC را به وجود می‌آورند و بالا قرار گرفته‌اند.

شده است. این توالی‌ها نواحی بسیار متغیر یا نواحی تعیین مکمل (CDRs) را به‌وجود می‌آورند. در زنجیره α، سه ناحیه بسیار متغیر (CDR) با نواحی مشابه خود بر روی زنجیره β بخشی را در TCR شکل می‌دهند که قادر است به‌طور اختصاصی مجموعه پپتید آنتی‌ژنی همراه MHC را شناسایی کند (شکل ۷-۷). دمین V از زنجیره β از مولکول TCR ناحیه بسیار متغیر چهارمی نیز دارد که در ظاهر نقشی در شناسایی آنتی‌ژن ندارد اما محلی برای اتصال فرآورده‌های میکروبی به نام سوپر آنتی‌ژن‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۶). هر زنجیره TCR، مشابه



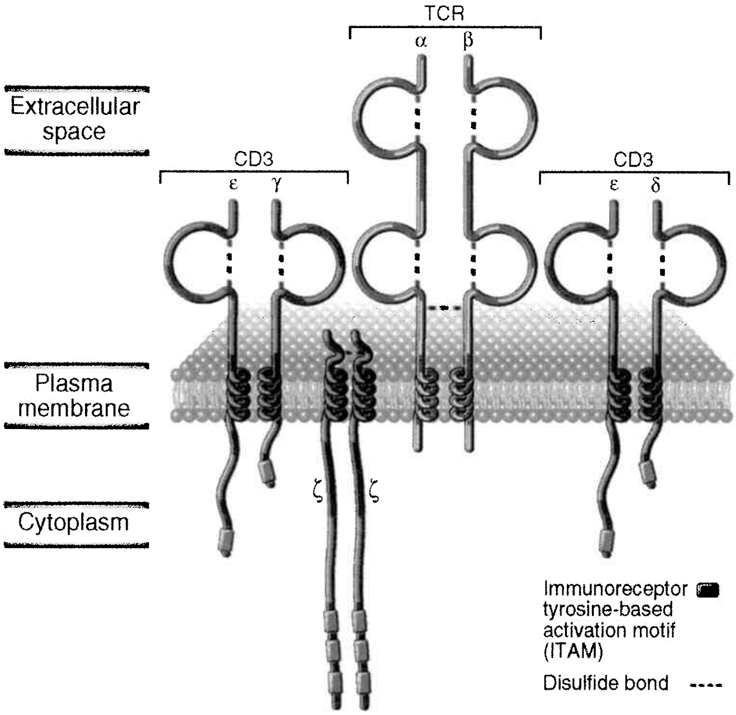
شکل ۷-۷. اتصال TCR به مجموعه پپتید -MHC. شکل، دمین‌های متغیر (V) از TCR را در اتصال به مولکول MHC کلاس I در انسان (A2-HLA) که پپتید ویروسی را عرضه کرده، نشان می‌دهد (به رنگ زرد). **A** نمای روبه‌رو و **B** نمای کناری ساختار سه واحدی مجموعه TCR - پپتید آنتی‌ژنی -MHC را نشان می‌دهند که با روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است.

زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولینی، از چندین قطعه ژنی رمزدهی می‌شود که در طی بلوغ لنفوسیت‌های T دچار بازآرایی سوماتیک می‌شوند (بازگشت به فصل ۸).

نواحی ثابت هر دو زنجیره α و β به نواحی کوتاه لولا که دارای اسیدآمینه‌های سیستئین می‌باشند، ادامه می‌یابند. اسیدآمینه‌های سیستئین موجود در نواحی لولا با تشکیل پیوند دی‌سولفیدی سبب اتصال دو زنجیره به یکدیگر می‌شوند. نواحی لولا با بخش درون غشایی آب‌گریز ادامه پیدا می‌کند. از ویژگی‌های غیرمعمول این پروتئین‌های درون غشایی وجود اسیدآمینه‌های با بار مثبت نظیر لیزین (در زنجیره α) و یا لیزین و آرژینین (در زنجیره β) می‌باشد. این اسیدآمینه‌های با بار مثبت با اسیدآمینه‌های دارای بار منفی موجود در قسمت‌های درون غشایی دیگر پلی‌پپتیدها (مجموعه CD3 و زنجیره (زتا) که با هم مجموعه TCR را ایجاد می‌کنند، برهم‌کنش می‌دهند. هر دو زنجیره α و β دنباله‌های سیتوپلاسمی در پایانه کربوکسیلی خود دارند که ۵ تا ۱۲ اسیدآمینه طول دارند. مشابه مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی سلول‌های B (در ادامه بیان می‌شود)، نواحی سیتوپلاسمی در سلول T نیز بسیار کوتاه هستند و نمی‌توانند پیام‌های شناسایی را به درون سلول انتقال دهند. مولکول‌های اختصاصی به‌طور فیزیکی با TCR در ارتباط هستند و در فعالیت‌های پیام‌دهی این مجموعه گیرنده آنتی‌ژنی نقش دارند.

پروتئین‌های CD3 و زتا (ζ) به‌طور غیرکووالان به گیرنده آلفا بتای سلول T متصل هستند. هنگامی‌که TCR آنتی‌ژنی را شناسایی می‌کند، این پروتئین‌ها پیام‌هایی ایجاد می‌کند که منجر به فعال‌شدن سلول T می‌شوند. اجزای مجموعه گیرنده سلل T در شکل‌های ۸-۷ و ۹-۷ نشان داده شده است. پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ در همه سلول‌های T بدون توجه به اختصاصی بودن آن‌ها مشابه هستند، زیرا نقش آن‌ها نه در شناسایی آنتی‌ژن، بلکه در انتقال پیام سلولی می‌باشد. پروتئین‌های CD3 افزون بر انتقال پیام در سلول‌های T، برای بروز مجموعه کامل و کارکرددار گیرنده بر سطح سلول‌های T نیز مورد نیاز هستند.

پروتئین‌های زنجیره گاما، دلتا و اپسیلون CD3 همسان یکدیگر هستند. هر کدام از زنجیره‌های گاما، دلتا و اپسیلون یک پایانه آمینی خارج سلولی دارند که این ناحیه حاوی یک دمین شبه ایمونوگلوبولینی است. بنابراین سه پروتئین فوق عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند. بخش‌های درون غشایی هر سه زنجیره CD3 بنیان‌های اسید آسپارتیک با بار منفی دارند و به بنیان‌های با بار مثبت در دمین‌های درون غشایی زنجیره‌های آلفا و بتای TCR



شکل ۸-۷. اجزای مجموعه گیرنده سلول T. مجموعه TCR محدود به MHC سلول‌های T از TCR آلفا بتا که به‌طریق غیرکووالان به پروتئین‌های CD3 و زنجیره زتا متصل‌شده، تشکیل گردیده است. ارتباط این پروتئین به یکدیگر از طریق بنیان‌های باردار در نواحی درون غشایی آن‌ها می‌باشد که نشان داده نشده است.

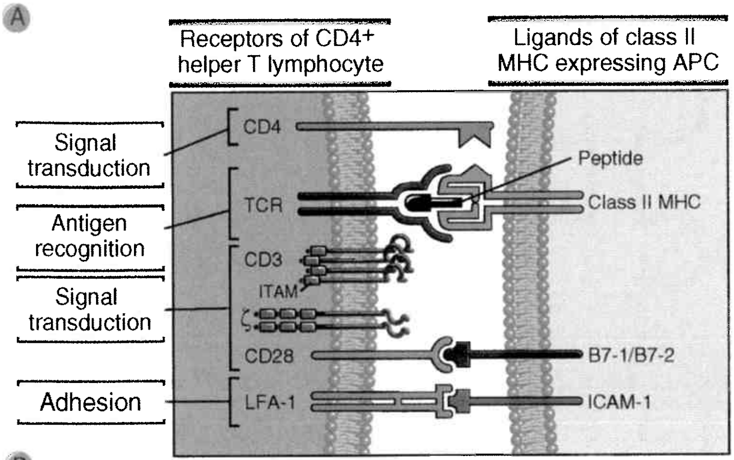
متصل هستند. هر مجموعه TCR دارای یک هترودایمر آلفا ـ بتا، یک هترودایمر CD3 گاما ـ اپسیلن یک هترودایمر CD3 اپسیلون ـ دلتا و یک هومودایمر زتا ـ زتا که با پیوند کووالان دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند، می‌باشد.

دمین‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های گاما، دلتا و اپسیلون مولکول CD3 به طول حدود ۴۴ تا ۸۱ اسیدآمینه بوده و هر کدام دارای یک الگوی ITAM هستند. هر زنجیره زتا یک ناحیه خارج سلولی کوتاه، شامل ۹ اسیدآمینه، یک ناحیه درون غشایی با بنیان اسیدآمینه‌ای اسید آسپارتیک و بار منفی (مشابه زنجیره‌های CD3) و یک ناحیه سیتوپلاسمی بلند (۱۱۳ اسیدآمینه) با سه الگوی ITAM، دارد. این زنجیره به‌طور طبیعی به‌صورت مولکول‌های دورشته‌ای همسان (هومودایمر) بروز می‌کنند. هم‌چنین زنجیره زتا با گیرنده‌های انتقال پیام بر سطح لنفوسیت‌هایی به‌غیر از سلول‌های T، نظیر گیرنده‌های Fcγ (FcγRIII) سلول‌های NK نیز بروز می‌نماید.

آغاز انتقال پیام در گیرنده سلول T

اتصال TCR به لیگاندهای پپتید -MHC موجب مجتمع شدن گیرنده‌های کمکی با گیرنده آنتی‌ژن و همچنین فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین الگوی ITAM می‌شود. فسفوریلاسیون تیروزین‌های ITAM، روندهای انتقال پیام و فعال‌شدن تیروزین کینازهای فرودست را آغاز می‌کند. این تیروزین کینازها باعث فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین دیگر پروتئین‌های سازواگر خواهند شد. مراحل بعدی در انتقال پیام با فراخوانی آنزیم‌های کلیدی، که هر کدام مسیر پیام‌دهی خاصی را فعال می‌کنند، ادامه می‌یابد.

عقیده بر این است که TCR هم همانند دیگر گیرنده‌های ایمنی، زمانی فعال می‌شود که چندین مولکول گیرنده با اتصال به اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی مجاور هم در کنار یکدیگر قرار گیرند. با وجود این، اتصال متقاطع TCR یک موضوع بحث برانگیز را مطرح می‌سازد زیرا مجتمع‌شدن (اتصال متقاطع) گیرنده نیاز به تراکم زیاد مجموعه پپتید ـ MHC بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) دارد. اما APCها به‌طور معمول تعداد اندکی مجموعه پپتید



B

T cell accessory molecule	Function	Ligand: Name	Ligand: Expressed on
CD3	Signal transduction by TCR complex	None	
ζ	Signal transduction by TCR complex	None	
CD4	Signal transduction	Class II MHC	Antigen presenting cells
CD8	Signal transduction	Class I MHC	All nucleated cells
CD28	Signal transduction (costimulation)	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
CTLA-4	Signal transduction (negative regulation)	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
PD-1	Signal transduction (negative regulation)	PD-L1/PD-L2	Antigen presenting cells, tissue cells, tumor cells
LFA-1	Adhesion	ICAM-1	Antigen presenting cells, endothelium

شکل ۹-۷. مجموعه دوتایی گیرنده لیگاند کارآمد در فعال‌شدن سلول A .T. در شکل مولکول‌های سطحی اصلی سلول‌های $CD4^+$ T (گیرنده‌ها) کارآمد در فعال‌شدن این سلول‌ها (گیرنده‌ها) و مولکول‌های سطح APC ها (لیگاندها) که با گیرنده‌ها شناسایی می‌شوند، نشان داده شده‌اند. سلول‌های $CD8^+$ T اغلب از همان مولکول‌ها استفاده می‌کنند، به استثنای این که TCR آن‌ها مجموعه پپتید -MHC نوع I را شناسایی نموده و گیرنده کمکی آن‌ها CD8 بوده که MHC کلاس I را شناسایی می‌نماید. الگوهای گیرنده ایمنی فعال‌شونده با تیروزین (ITAM) نواحی در پروتئین‌های انتقال پیام بوده که بنیان‌های تیروزین آن‌ها فسفریله شده و جایگاه‌های جاگیری برای دیگر مولکول‌های انتقال پیام ایجاد می‌کنند. CD3 از سه زنجیره پلی‌پپتیدی گاما، دلتا و اپسیلون تشکیل شده که به‌صورت دو زنجیره جفت ($\gamma\varepsilon$ و $\varepsilon\delta$) سازمان‌دهی شده‌اند. در شکل CD3 به صورت سه زنجیره پروتئینی ترسیم شده است. **B.** ویژگی‌های مهم مولکول‌های «کمکی» اصلی سلول‌های T خلاصه شده‌اند. به این دلیل به این نام خوانده می‌شوند، زیرا در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها شرکت دارند اما گیرنده آنتی‌ژن محسوب نمی‌گردند CTLA-4 (CD152) گیرنده‌ای به برای مولکول‌های B7 بوده که پیام‌های مهاری ایجاد می‌کند. نقش آن در متوقف کردن پاسخ‌های سلول T در فصل نهم بیان شده است. مولکول‌های VLA اینتگرین‌هایی هستند که در اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم نقش دارند (بازگشت به فصل ۳). APC= سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ ICAM-1= مولکول چسبان بین سلولی ۱؛ LFA-1= آنتی‌ژن مرتبط با کارکرد لکوسیت ۱؛ MHC= مجموعه اصلی سازگاری بافتی.

ـ MHC شاید در حد ۱۰۰ مجموعه در هر سلول را بارز می‌سازند که احتمال دارد با TCR شناسایی شود (بازگشت به فصل ۶). سپس، چه موقع پیام از TCR آغاز می‌شود؟ شناسایی مجموعه پپتید ـ MHC احتمال دارد باعث تغییر شکل فضایی TCR شود. به‌طوری که الگوهای ITAM متصل به CD3 و زنجیره‌های زتا به‌منظور فسفوریله‌شدن تیروزین‌های آن‌ها با کینازهای خانواده Src، در دسترس قرار گیرند. گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 (در ادامه توصیف می‌شوند) به مقدار قابل توجهی روند فعال شدن را با آورده Lck به مجاورت الگوهای ITAM پروتئین‌های CD3 و زتا، تسهیل می‌نمایند. Lck به سستی به دنباله پروتئین‌های گیرنده کمکی متصل می‌باشد. سازوکار دقیق انتقام پیام هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. سرانجام نوعی مرز مشترک پایداری بین سلول T و APC شکل می‌گیرد. این مرز مشترک به سیناپس (پیوندگاه) ایمونولوژیک[1] موسوم می‌باشد (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد).

نقش گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 در فعال‌شدن سلول T

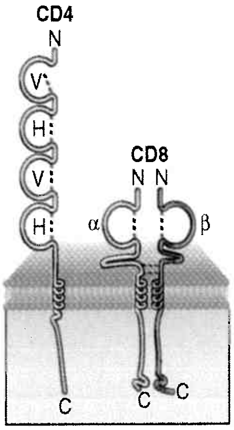
مولکول‌های CD4 و CD8 از گیرنده‌های کمکی سلول T هستند که به نواحی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و موجب تسهیل پیام‌دهی از مجموعه TCR در طی فعال‌شدن سلول T می‌گردند (بازگشت به شکل ۹-۷). این پروتئین‌های MHC متصل شده و بنابراین قسمتی از همان لیگاند (مجموعه پپتید / MHC) را که با TCR برهم‌کنش می‌دهد، شناسایی می‌کنند. سلول‌های T آلفا بتای بالغ فقط یکی از انواع مولکول‌های CD4 یا CD8، نه هر دو، را در غشای خود بارز می‌سازند. مولکول‌های CD4 و CD9 به ترتیب با مولکول‌های MHC کلاسه I و II برهم‌کنش داده و مسئول ایجاد محدودیت به MHC کلاس I و یا کلاس II در زیرگروه‌های سلول‌های T هستند (بازگشت به شکل ۹-۷ و فصل ششم).

مولکول‌های CD4 و CD8 گلیکوپروتئین‌های درون غشایی عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها هستند (شکل ۱۰-۷). مولکول‌های CD4 به‌صورت مونومر (تک‌رشته‌ای) در سطح سلول‌های T محیطی و تیموسیت‌ها بروز می‌کنند. این مولکول هم‌چنین بر سطح بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و برخی از سلول‌های دندریتیک نیز وجود دارد. هم‌چنین CD4 گیرنده پروتئینی پوششی ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) بر سطح سلول‌های T به‌شمار می‌آید. مولکول CD4 چهار دمین خارج سلولی شبیه ایمونوگلوبولینی، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و یک دنباله سیتوپلاسمی بسیار بازی دارای ۳۸ اسیدآمینه دارد. این مولکول با دو دمین شبه ایمونوگلوبولینی در پایانه آمینی خود به ناحیه غیرپلی‌مورف بتا دو ($\beta2$) از مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شود.

بیش‌تر مولکول‌های CD4، پروتئینی با دو رشته ناهمسان متشکل از زنجیره‌های $CD4\alpha$ و $CD4\beta$ می‌باشند که با پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند (بازگشت به شکل ۱۰-۷). در هر دو زنجیره آلفا و بتا یک دمین منفرد خارج سلولی شبیه به دمین ایمونوگلوبولین، یک ناحیه خارج غشایی آب‌گریز و یک دنباله سیتوپلاسمی بسیار بازی با طول ۲۵ اسیدآمینه وجود دارد. دمین ایمونوگلوبولین CD8 به دمین غیرپلی‌مورف آلفا سه ($\alpha3$) از مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شود و با بخش‌های دمین $\alpha2$ و $\beta2$ میکروگلوبولین برهم‌کنش می‌دهد. برخی از سلول‌های T فعال‌شده و خاطره، هومودایمرهای متفاوتی از CD8 $\alpha\alpha$ (آلفا ـ آلفا) را بروز می‌دهند که ممکن است نقش مهاری داشته باشند تا فعال‌کنندگی زیرا بیرون از میکرودمین‌های پیام‌رسانی که کلک‌های لیپیدی نامیده می‌شوند، قرار دارند. هم‌چنین این هومودایمرها در یک زیر گروه سلول‌های دندریتیک موشی نیز حضور دارند (بازگشت به فصل ۶).

دنباله‌های سیتوپلاسمی CD4 و CD8 به Lck از کینازهای خانواده Src متصل می‌شوند. توانایی این گیرنده‌های کمکی برای اتصال به مولکول‌های MHC باعث می‌شود. این پروتئین‌ها به نزدیکی TCR بیایند و با همان مجموعه پپتید ـ MHC سطح APC تماس حاصل نمایند. پیامد این امر در درون سیتوزول، نزدیک‌شدن Lck به الگوهای ITAM در پروتئین‌های CD3 و زتا و سپس

1. Immunologic synapse



شکل ۱۰-۷. نمای شماتیک از ساختار گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8. پروتئین CD4، مولکولی تک رشته‌ای (مونومر) و درون غشایی بوده که از چهار دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی، یک دمین درون غشایی و یک دنباله سیتوپلاسمی تشکیل شده است. پروتئین XΔ8 یا هترودایمری غشایی $\alpha\beta$ و یا هومودایمر غشایی $\alpha\alpha$ بوده که در هر دو صورت این دو زنجیره با پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند (نشان داده نشده است). هر زنجیره دارای یک دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی منفرد می‌باشد. پروتئین‌های سیتوپلاسمی هر دو مولکول CD4 و CD8 می‌توانند با Lck در ارتباط باشند (نشان داده نشده است).

فسفوریله‌شدن این الگوها بوده که در نهایت به تسهیل فراخوانی بعدی و فعال شدن کیناز ZAP-70 منتهی می‌شود.

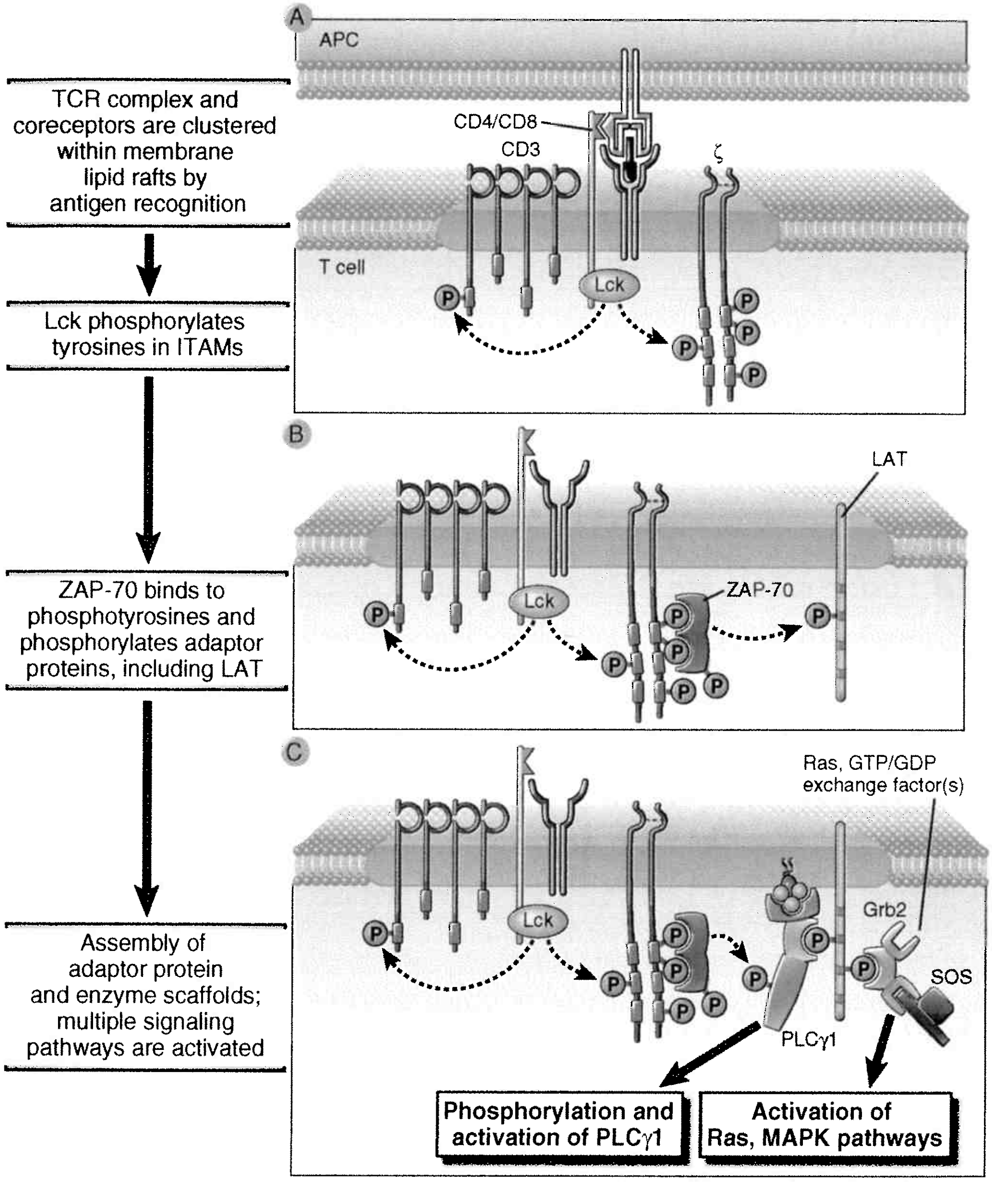
فعال‌شدن تیروزین کینازها و نوعی لیپید کیناز در طی فعال‌شدن سلول T

فسفوریله شدن بنیان‌ها در پروتئین‌ها و لیپیدها نقش مرکزی در انتقال پیام از مجموعه TCR و گیرنده‌های کمکی حتی پیش از فعال‌شدن TCR تعدادی از تیروزین‌های پایه موجود در ITAMها فسفریله می‌باشند و نیز ZAP-70 به میزان اندک به سمت این ITAMهای فسفریله فراخوانی می‌شوند که در زیر شرح داده می‌شود. چند ثانیه بعد از اتصال TCR به لیگاند خود بسیاری از بنیان‌های تیروزین در الگوی ITAM موجود در CD3 و زنجیره‌های زتا فسفوریله می‌شوند (بازگشت به شکل ۱۱-۷). افزون بر Lck متصل به گیرنده کمکی، دیگر کیناز خانواده Src مولکول Fyn متصل به CD3 است. Fyn متصل به CD3 است. Fyn به‌طور فیزیکی با مجموعه TCR در ارتباط بوده و به نظر نقشی شبیه به Lck دارد. موش‌های حذف ژن شده فاقد Lck دچار بعضی اختلال‌ها در تکامل سلول T می‌گردند، در حالی که موش‌های حذف ژن شده‌ای که فاقد هر دو مولکول Lck و Fyn می‌باشند، مبتلا به نقایص شدیدتری می‌شوند.

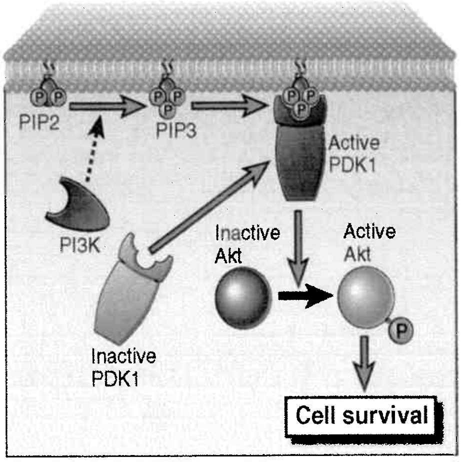
تیروزین‌های فسفوریله‌شده الگوهای ITAM در زنجیره زتا، «جایگاه‌های جاگیری[1]» برای نوعی تیروزین کیناز خانواده Syk، به نام **ZAP-70** (پروتئین ۷۰ کیلودالتونی مرتبط با زتا[2]) فراهم می‌کنند. ZAP-7 دارای دو دمین SH2 بوده که می‌توانند به فسفوتیروزین‌های ITAM متصل شوند. هر ITAM واجد دو بنیان تیروزین بوده و هر دوی این بنیان‌ها باید فسفوریه شوند تا جایگاه جاگیری برای مولکول ZAP-70 متصل شده، سوبسترایی برای Lck مجاور خواهد بود. Lck، بنیان‌های تیروزین خاصی از ZAP-70 را فسفوریله می‌نماید. سپس ZAP-70 فسفوریله فعالیت تیروزین کیناز خود را به‌دست آورده و می‌تواند شماری دیگر از مولکول‌های انتقال پیام سیتوپلاسمی را فسفوریله نماید. احتمال دارد پیش از ادامه وقایع انتقال پیام در فرودست به آستانه خاصی از فعالیت ZAP-70 نیاز باشد. این آستانه از طریق فراخوانی چندین مولکول ZAP-70 به الگوهای ITAM در زنجیره‌های زتا و دنباله‌های CD3، به‌دست می‌آید.

در مسیر دیگر انتقال پیام در سلول‌های T، فعال‌شدن کیناز **-PI3**، که موجب فسفوریله‌شدن نوعی لیپید اینوزیتول مرتبط با غشای[3] ویژه می‌شود، صورت می‌گیرد (شکل ۱۲-۷). این آنزیم به مجموعه TCR فراخوانده شده و به پروتئین‌های سازواگر متصل می‌گردد. سپس در مکان اخیر آنزیم مزبور از فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات[4] (PIP2) در لایه درونی غشای پلاسمایی، فسفاتیدل اینوزیتول تری

1. Docking sites
2. Associated protein of 70kD
3. Membrane-associated inositol lipid
4. Phosphatidylinositol bisphosphate



شکل ۱۱-۷. وقایع اولیه فسفوریلاسیون تیروزین در فعال‌شدن سلول T. شناسایی آنتی‌ژن باعث مجتمع‌شدن مجموعه TCR با گیرنده‌های کمکی (در این مورد CD4) می‌شود. Lck مرتبط با CD4 فعال شده و تیروزین‌های الگوهای ITAM زنجیره‌های CD3 و زنجیره‌های زتا را فسفوریله می‌کند. (A)، ZAP-70 به فسفوتیروزین‌های زنجیره‌های زتا متصل شده و خود فسفوریه و فعال می‌گردد (شکل، یک مولکول ZAP-70 را نشان می‌دهد که با دو فسفوتیروزین روزی ITAM در زنجیره زتا متصل شده است اما احتمال می‌رود که برای آغاز پاسخ سلول T به هم‌آوری چندین مولکول ZAP-70 بر روی هر زنجیره زتا، نیاز باشد). ZAP-70 فعال‌شده سپس تیروزین‌های روی مولکول‌های سازواگر مختلف نظیر LAT را فسفوریله می‌کند. (B)، سازواگرها محل جاگیری برای آنزیم‌های سلولی مانند PLCγI و عوامل تعویض‌کننده که Ras و دیگر پروتئین‌های G کوچک فرادست MAP کینازها را فعال می‌کنند، خواهند شد. (C)، سپس و این آنزیم‌ها پاسخ‌های سلولی مختلفی را فعال می‌کنند.



شکل ۱۲-۷. نقش کیناز PI3 در پاسخ‌های سلول T. PIP3 غشایی با کیناز PI3 (PI3K) ایجاد شده و PDK1 را فعال می‌کند. PDK1 خود کیناز Akt را فسفریله و فعال می‌نماید. آنزیم Akt اهداف فرودست را که در بقای سلول نقش دارند فسفریله می‌کند.

فسفات[1] (PIP3) تولید می‌نماید. برخی از پروتئین‌های انتقال پیام ویژه در سیتوزول واجد دمین‌های PH دمین همسان پلکسترین) اختصاصی بوده که دارای میل پیوندی برای PIP3 می‌باشند. بنابراین پروتئین‌های حاوی دمین PH می‌توانند فقط زمانی که PIP3 تولید شود، به بخش درونی غشای سلول متصل شوند. برای نمونه از پروتئین‌های حاوی دمین PH می‌توان به کینازهایی نظیر Itk در سلول‌های T و Btk در سلول‌های B اشاره نمود. دیگر کیناز وابسته به PIP3 آنزیم PDK1 است. این آنزیم برای فسفوریلاسیون و فعال‌شدن کینازی مهم در فرودست مسیر فعال‌شدن، به نام Akt مورد نیاز می‌باشند. Akt فعال‌شده اهداف بسیار مهمی را فسفوریله نموده و در بقای سلول از مسیرهای مختلف نقش دارد. فسفوریلاسیون با Akt به غیرفعال‌شدن دو عضو پیش آپوپتوز از خانواده Bcl-2 (یعنی BAD و BAX) منتهی می‌شود.

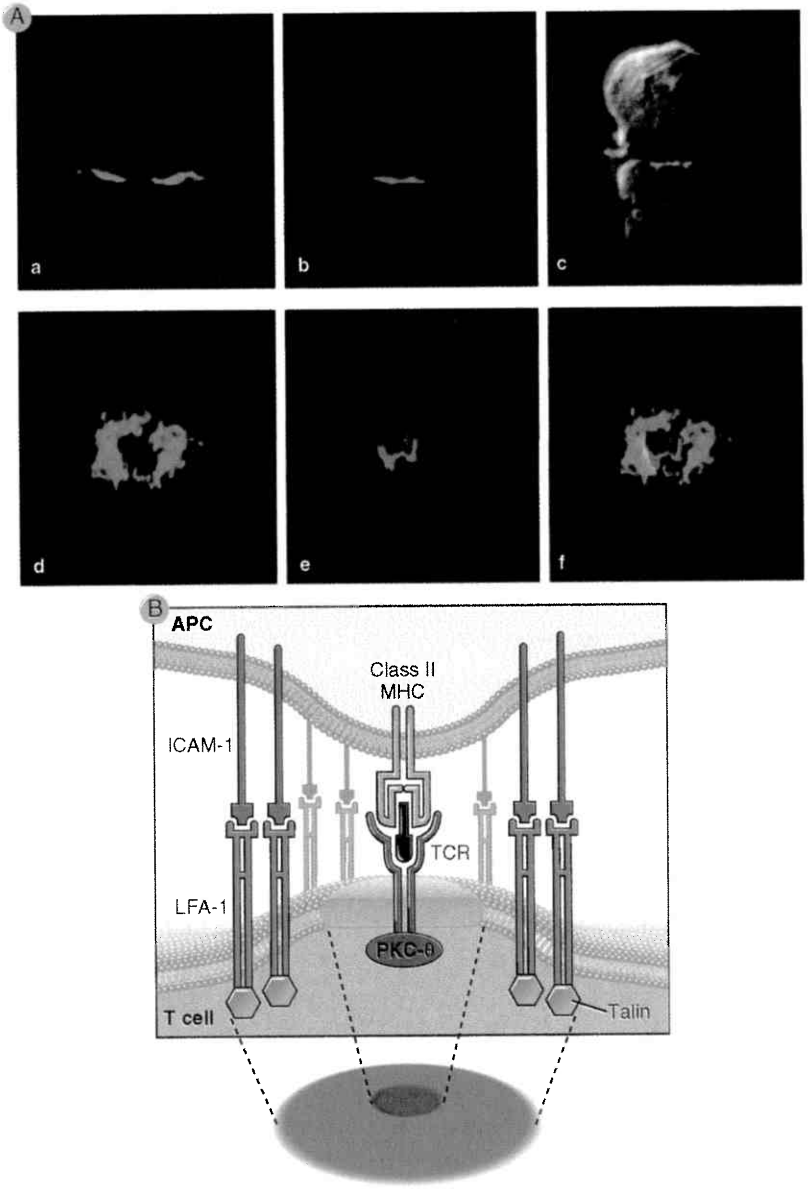
فراخوانی و تغییر پروتئین‌های سازواگر

ZAP-70 فعال‌شده چندین پروتئین سازواگر را که توانایی اتصال به مولکول‌های انتقال پیام را دارند، ***فسفوریله می‌نماید*** (بازگشت به شکل ۱۱-۷). رویداد کلیدی اولیه در فعال‌شدن سلول T، فسفوریله‌شدن تیروزین پروتئین‌های سازواگر مانند SLP-76 و LAT با واسطه ZAP-70 می‌باشد. LAT فسفوریله‌شده به‌طور مستقیم به LPCγI، آنزیم کلیدی در فعال‌شدن سلول T (در ادامه توصیف می‌شود)، متصل می‌گردد. همچنین LAT فسفوریله‌شده در فراخوانی چندین پروتئین سازواگر دیگر شامل SLP-76، GADS و Grb-2، به TCRهای مجتمع شده و پروتئین‌های مرتبط با TCR، که گاهی سیگنالوزوم[2] گفته می‌شود، شرکت دارد. بنابراین LAT عوامل مختلفی از اجزای فرودست مسیر انتقال پیام از TCR را به مجاورت فعال‌کننده‌های فرادست خود می‌آورد. کارکرد بسیاری از این سازواگرها وابسته به فسفوریله‌شدن تیروزین آن‌ها با ZAP-70 فعال‌شده می‌باشد. بنابراین فقط شناسایی آنتی‌ژن (محرک فیزیولوژیک فعال‌شدن ZAP-70) می‌تواند موجب آغاز مسیرهای انتقال پیام و در نهایت پاسخ‌های اجرایی سلول T شود.

تشکیل سیناپس (پیوندگاه) ایمونولوژیک

هنگامی‌که مجموعه TCR، پپتیدهای متصل به MHC را بر سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی می‌کند. چندین پروتئین سطح سلول T و مولکول‌های انتقال پیام درون سلولی به سرعت به سوی جایگاه تماس سلول T با APC حرکت می‌کنند (شکل ۱۳-۷). این ناحیه از تماس شبیه چشم گاو ایجاد می‌کند، پیوندگاه ایمونولوژیک یا مجموعه فعال‌سازی فرامولکولی[3] (SMAC) خوانده می‌شود. مولکول‌های سلول T که به سرعت به مرکز سیناپس حرکت می‌کنند عبارتند از: مجموعه TCR (TCR، CD3 و زنجیره‌های زتا)، گیرنده‌های کمکی CD4 یا CD8، گیرنده‌های کمک محرک‌ها (مانند CD28)، آنزیم‌هایی مانند PKC-θ و پروتئین‌های سازواگر که با دنباله‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های درون غشایی مرتبط می‌باشند. این بخش از سیناپس که c-SMAC (مرکز مجموعه فعال‌سازی

1. Phosphatidylinositol triphosphate
2. Signalosome
3. Supramolecular activation cluster



شکل ۱۳-۷. پیوندگاه (سیناپس) ایمونولوژیک. **A**. شکل دو نما از پیوندگاه ایمونولوژیک را در اتصال سلول APC-T نشان می‌دهد (در قسمت C تصویر Nomarski نشان داده شده است). تالین، پروتئینی مرتبط با دنباله سیتوپلاسمی اینتگرین LFA-1 با آنتی‌بادی نشان‌دار با رنگ فلوئورسانس سبز مشخص شده است و PKC-θ که با مجموعه TCR در ارتباط است. با آنتی‌بادی‌های کونژوگه با رنگ فلوئورسانس قرمز قابل مشاهده است. در قسمت a و b مقطع دوبعدی از جایگاه تماس سلول در امتداد محور y-x نشان داده شده، که موقعیت مرکزی PKC-θ و موقعیت محیطی تالین را در سلول T نشان می‌دهد. در قسمت d تا F، یک نمای سه بعدی از کل ناحیه تماس سلول به سلول در امتداد محور x-z تهیه شده است. دوباره به موقعیت مرکزی PKC-θ و موقعیت محیطی تجمع تالین توجه کنید. **B**. نمایی شماتیک از سیناپس که تالین و LFA-1 را در p-SMAC (سبز) و PKC-θ و TCR را در c-SMAC (قرمز) نشان می‌دهد.

فرامولکولی) نامیده می‌شود. حدفاصل بین غشای پلاسمایی سلول T و APC بوده و اندازه آن حدود ۱۵ نانومتر است. اینتگرین‌ها در محیط سیناپس باقی می‌مانند، جایی که آن‌ها اتصال سلول T را با APC پایدار می‌کنند. ناحیه محیطی SMAC، p-SMAC نامیده می‌شود. در این بخش از سیناپس فاصله دو غشا حدود ۴۰ نانومتر است. بسیاری از مولکول‌های انتقال پیام که در سیناپس یافت می‌شوند، در نواحی لیپید آن ناحیه از بقیه غشا متفاوت است. این ناحیه از غشای پلاسمایی را **کلک‌های لیپیدی**[1] یا میکرودمین‌های غنی از گلیکولیپید[2] می‌نامند (زیرا مانند کلک‌های کوچک در سطح سلول شناور می‌باشند- مترجم). انتقال پیام از طریق TCR و گیرنده محرک کمکی، از کلک‌های لیپیدی آغاز می‌گردد و بازآرایی اسکلت سلولی را القا می‌نماید. این امر موجب می‌شود که کلک‌های لیپیدی بتواند در هم آمیخته شده و پیوندگاه ایمونولوژیک را شکل دهند.

پیوندگاه‌های ایمونولوژیک کارهای گوناگونی را طی و پس از فعال‌شدن سلول T انجام می‌دهد:

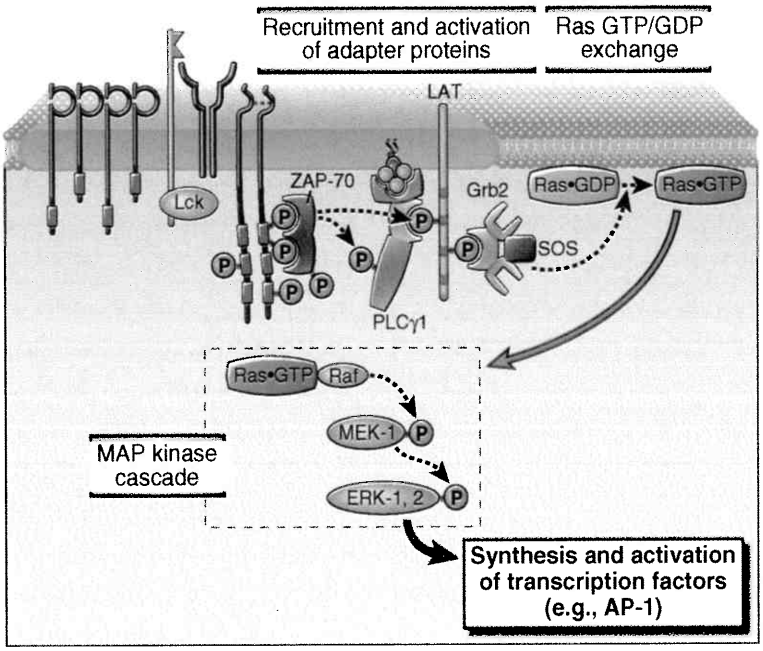
- پیوندگاه نوعی تماس پایدار را بین سلول T اختصاصی آنتی‌ژن و APC عرضه‌کننده آن آنتی‌ژن شکل می‌دهد و جایگاهی برای هم‌آوری ماشین انتقال پیام سلول T شامل مجموعه TCR، گیرنده‌های کمکی، گیرنده‌های تحریکی کمکی و سازواگرها خواهد بود. اگرچه انتقال پیام از TCR به‌طور مشخص پیش از تشکیل سیناپس آغاز می‌گردد و برای شکل گرفتن سیناپس ضروری است، ولی ممکن است پیوندگاه ایمونولوژیک خود نوعی فصل مشترک منحصر به فرد برای برانگیختن TCR ایجاد نماید. فعال‌شدن سلول T باید بر مشکلات ناشی از میل پیوندی کم TCRها برای لیگاندهای پپتید ـ MHC و حضور اندک مولکلوهای MHC عرضه‌کننده پپید بر سطح APC، غلبه کند. تشکیل پیوندگاه سبب مرتفع ساختن این مشکلات می‌شود. پیوندگاه جایگاهی است که در آن اشغال مکرر TCRها با تعداد اندک مجموعه‌های پپتید ـ MHC بر سطح APC ادامه می‌یابد و باعث طولانی‌شدن و بروز پیام‌های کارآمد در سلول T می‌شود.
- پیوندگاه تضمین‌کننده تحویل اختصاصی گرانول‌های ترشحی و سایتوکاین‌ها از سلول T به APC یا اهدافی که در تماس با سلول T هستند، می‌باشد. تحویل جهت‌دار گرانول‌های ترشحی دارای پرفورین و گرانزیم‌ها از لنفوسیت‌های T سلول‌کش به سلول‌های هدف در سیناپس روی می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۱). به‌طور مشابه، برهم‌کنش‌های CD40L-CD40 با تجمع این مولکول‌ها در پیوندگاه ایمونولوژیک بین سلول T و APC، تسهیل می‌شوند. برخی از سایتوکاین‌ها نیز بدون واسطه به درون شکاف پیوندگاه ترشح شده و به‌طور ترجیحی به سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت T تحویل می‌گردد.
- پیوندگاه ممکن است جایگاه مهمی برای تخریب و بازسازی مولکول‌های انتقال پیام باشد که این عمل به‌طور عمده از طریق مونویوبیکوئیتینه‌شدن و تحویل آن‌ها به اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها صورت می‌گیرد. تجزیه پروتئین‌های انتقال پیام ممکن است در پایان یافتن فعالیت سلول T، نقش داشته باشد، در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

مسیرهای انتقال پیام کیناز MAP در لنفوسیت‌های T

پروتئین‌های کوچک متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین[3] (پروتئین‌های G) که متعاقب شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌شوند محرک حداقل سه کیناز پروتئین فعال‌شده با میتوژن[4] (MAP) بوده که این کینازها عوامل رونویسی متمایزی را فعال می‌نمایند. پروتئین‌های G در انواع مختلفی از سلول‌ها در پاسخ‌های فعال‌سازی گوناگونی نقش دارند. دو عضو مهم از این خانواده که در فرودست TCR فعال می‌شوند. Ras و Rac می‌باشند. هر یک از این پروتئین‌ها اجزای متفاوت یا گروهی از عوامل رونویسی را فعال نموده و با یکدیگر می‌توانند واسطه بسیاری از پاسخ‌های سلول‌های T باشد.

---

1. Lipid rafts
2. Glycolipid-enriched microdomain
3. Small guanine nucleotide-binding proteins
4. Mitogen-activated protein kinases



شکل ۱۴-۷. مسیر MAP-Ras کیناز در فعال‌شدن سلول T. ZAP-70 که به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌شود، پروتئین‌های سازواگر غشایی (نظیر LAT) را فسفوریله می‌کند. سپس LAT فسفوریله‌شده به سازواگر دیگری یعنی Grb-2 متصل می‌شود. Grb-2 محل جاگیری برای عامل تعویض‌کننده GTP GDP یعنی SOS فراهم می‌کند. SOS سبب تبدیل GDP Ras به GTP Ras می‌شود. GTP Ras آبشار آنزیمی را فعال می‌کند که خود موجب فعال‌شدن MAP کیناز ERK می‌گردد. مسیر وابسته به Rac به موازات مسیر فوق سبب تولید MAP کیناز فعال دیگری به نام JNK (نشانداده نشده است)، می‌گردد.

* مسیر **Ras** در سلول‌های T پس از اتصال TCR به آنتی‌ژن فعال می‌شود. این امر محرک کیناز فعال‌شده گیرنده خارج سلولی[1] (ERK) است و در نهایت باعث فعال‌شدن عوامل رونویسی فرودست خواهد شد. ERK عضو شاخص خانواده MAP کیناز می‌باشد. Ras به‌طور سست به غشای پلاسمایی متصل است. این اتصال از راه لیپیدهایی است که به‌طور کووالان به غشا اتصال دارند. در حالت غیرفعال آن، جایگاه اتصال به نوکلئوتید گوانین در Ras با گوانوزین دی فسفات (GDP) اشغال شده است. زمانی که GTP جایگزین GDP گردید، Ras دچار تغییرات فضایی شده و بدین صورت می‌تواند سبب فراخوانی یا فعال‌سازی آنزیم‌های سلولی مختلفی (مهم‌ترین آن‌ها به نام c-Raf) گردد. فعال‌شدن Ras از طریق تعویض GDP GTP در پاسخ به اشغال بسیاری از انواع گیرنده‌ها در جمعیت‌های سلولی مختلف شامل مجموعه TCR در سلول‌های T، مشاهده می‌شود. پروتئین‌های جهش‌یافته Ras که به‌طور مداوم فعال هستند (یعنی شکل فضایی متصل به GTP دارند)، موجب تمایز سرطانی در بسیاری از سلول‌ها می‌شوند. پروتئین‌های غیرجهش‌یافته Ras، مولکول‌های GTPase فعال بوده که GTP متصل به Ras را به GDP تبدیل می‌نماید و سپس Ras را به حالت طبیعی خود یعنی حالت غیرفعال بر می‌گرداند.

در سازوکار فعال‌شدن Ras در سلول‌های T، پروتئین‌های سازواگر LAT و Grb-2 نقش دارند (شکل ۱۴-۷). هنگامی که LAT با ZAP-70 در جایگاه مجتمع‌شدن TCR، فسفوریله گردید، درنقش

1. Extracellular receptor-activated kinase

محل جاگیری دمین SH2 از پروتئین سازواگر Grb-2 عمل می‌کند. زمانی که Grb-2 به LAT متصل گردید، نوعی عامل تعویض‌کننده Ras GTP GDP غشایی را به نام SOS (به‌دلیل آن است که همولوگ پروتئینی در دروزوفیلا به نام Son of Sevenless می‌باشد) فرا می‌خواند. SOS سبب تعویض GDP با GTP در Ras می‌شود. این امر سبب ایجاد شکل متصل به GTP در Ras (به‌صورت Ras GTP نوشته می‌شود)، می‌گردد. Ras فعال میانجی فعال‌شدن آبشار «MAP کیناز» مشتمل بر سه کیناز است. Ras-GTP به‌صورت مستقیم کینازی را به‌نام Raf فعال می‌کند که نخستین کیناز در آبشار پیام‌رسانی می‌باشد. سپس Raf یک کیناز با خاصیت دوگانه کینازی را به نام MEK-1، فسفریله و فعال می‌کند که آن نیز سومین کیناز این آبشار را که ERK خوانده می‌شود، در بنیان‌های ترئونین و تیروزین نزدیک به هم از لحاظ فضایی، فسفریه می‌کند. ERK یک MAP کیناز بوده اما MEK-1 یک MAP کیناز ـ کیناز (کینازی که MAP کیناز را فعال می‌کند) می‌باشد. ERK فعال‌شده به درون هسته منتقل شده و نوعی پروتئین به‌نام Elk را فسفوریله می‌نماید. Elk فسفوریله خود محرک رونویسی c-Fos بخشی از عامل رونویسی پروتئین فعال‌سازی یک[1] (AP-1) می‌باشد.

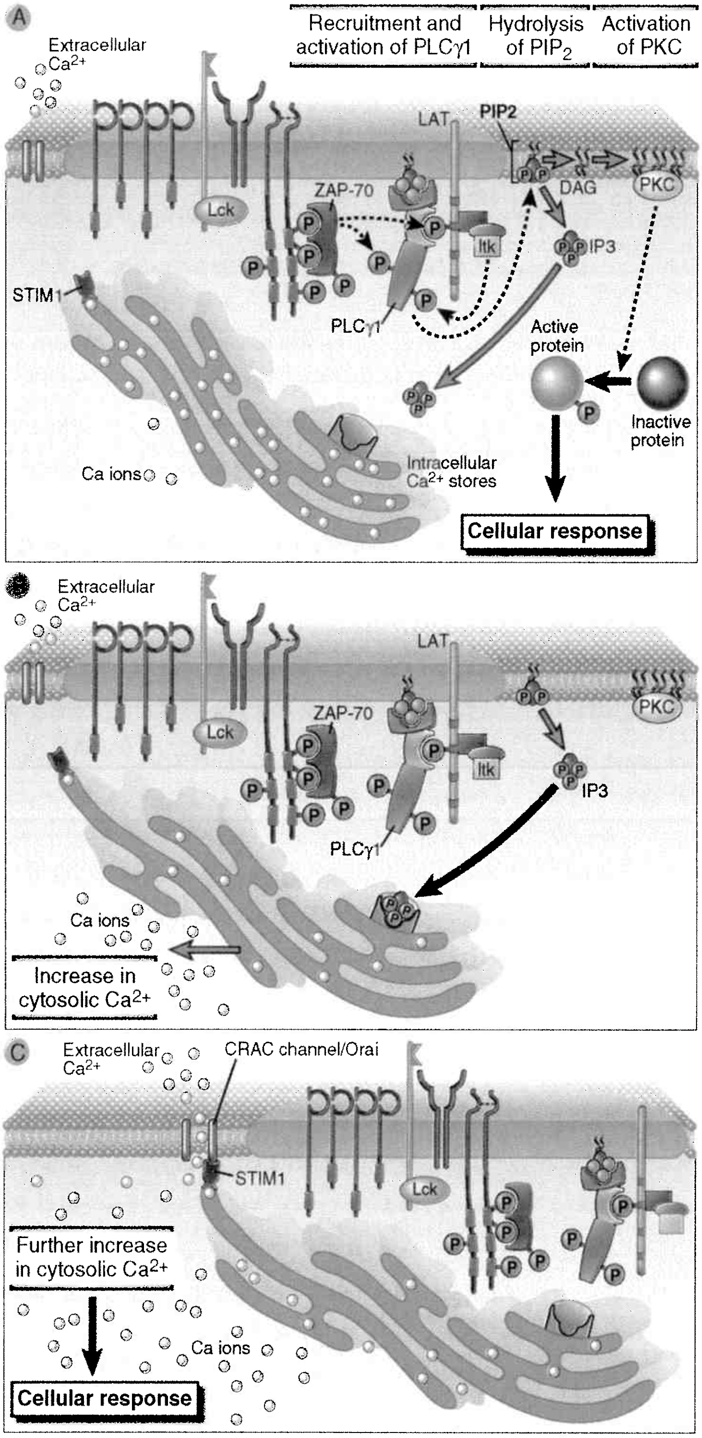
- به موازات فعال‌شدن Ras ازطریق فراخوانی Grb-2 و SOS، سازواگر فسفوریله‌شده با کینازهای مرتبط با TCR نیز نوعی پروتئین تعویض‌کننده GTP/GDP به نام **Vav** را فراخوانده و فعال می‌نمایند. Vav بر پروتئین کوچک متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین دیگری به نام Rac، اثر می‌کند (بازگشت به شکل ۱۴-۷). Rac GTP تولیدشده موجب به جریان افتادن نوعی آبشار آنزیمی موازی با آبشار MAP کیناز می‌شود که پیامد آن فعال‌شدن نوعی MAP کیناز متمایز، به نام کیناز پایانه آمینی c-Jun[2] (JNK) می‌باشد. کیناز JUN گاهی پروتئین کیناز فعال‌شده با استرس[3] (SAP) نیز نامیده می‌شود، زیرا در بسیاری از سلول‌ها در اثر انواع مختلف محرک‌های زیان‌آور ازقبیل نور ماورای بنفش، استرس اسموتیک یا سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF و IL-1، فعال می‌گردد. JNK فعال‌شده سپس c-Jun، بخش دوم عامل رونویسی AP-1 کیناز، علاوه بر ERK و JUK، پروتئین p38 است که با GTP Ras فعال می‌شود. p38 فعال‌شده عوامل رونویسی مختلفی را فعال می‌کند. Rac GTP هم‌چنین سازمان‌یابی مجدد اسکلت سلولی را القا می‌کند و بدین شکل در مجتمع شدن مجموعه‌های TCR، گیرنده‌های کمکی و دیگر مولکول‌های انتقال پیام موجود در سیناپس، نقش دارد.

فعالیت‌های ERK و JNK سرانجام با عمل پروتئین تیروزین ترئونین فسفاتازهای با اختصاصی بودن دوگانه متوقف می‌شود. این فسفاتازها با ERK و JNK القا یا فعال می‌گردند و بدین ترتیب نوعی سازوکار بازخورد منفی سبب خاتمه دادن به فعال‌شدن سلول T می‌شود.

مسیرهای انتقال پیام با واسطه کلسیم و PKC در لنفوسیت‌های T

انتقال پیام از ECR منجر به فعال‌شدن ایزوفرم γ1 آنزیم فسفولیپاز C[4] (PLCγ1) می‌شود. فرآورده‌های حاصل از هیدرولیز لیپیدهای غشا با واسطه PLCγ1 سبب فعال‌شدن آنزیم‌هایی می‌شوند که القاکننده عوامل رونویسی اختصاصی در سلول‌های T می‌باشند (شکل ۱۵-۷). PLCγ1 نوعی آنزیم سیتوپلاسمی اختصاصی برای اینوزیتول فسفولیپیدها است که با LAT فسفوریله، در مدت چند دقیقه پس از اتصال لیگاند به TCR، به غشای پلاسمایی فراخوانده می‌شود.در محل اخیر این آنزیم با ZAP-70 و دیگر کینازها نظیر کینازی از خانواده Tec به نام Jtk فسفوریله می‌شود. PLCγ1 فسفوریله سبب هیدرولیز نوعی فسفولیپید غشای پلاسمایی به نام PIP2 و تولید فرآورده‌های حاصل از شکسته‌شدن آن‌ها یعنی نوعی قند محلول تری فسفات به نام اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تریس فسفات[5] (IP3) و دی‌آسیل‌گلیسرول[6] (DAG) متصل به

1. Activation protein 1
2. c-Jun N-termnial kinase
3. Stress-activated protein (SAP) kinase
4. γ1 isoform of the enzyme phospholipase C
5. Inositol 1,4,6 trisphosphate (IP3)



شکل ۱۵-۷. مسیر انتقال پیام سلول‌های T پس از PLCγ1. A. پروتئین سازواگر LAT که در طی فعال‌شدن سلول T فسفوریله می‌شود، به آنزیم سیتوزولی PLCγ1 متصل می‌گردد. PLCγ1 با ZAP-70 و دیگر کینازها نظیر Itk فسفوریله و فعال می‌شود. PLCγ1 فعال PIP2 غشایی را هیدرولیز کرده و IP3 (محرک افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی) و DAGs (فعال‌کننده آنزیم PKC)، تولید می‌شوند. **B.** IP3 موجب تخلیه کلسیم درون شبکه اندوپلاسمی می‌شود که STIM1 حس می‌گردد. (C) STIM1 سبب بازشدن کانال CRAC و ورود کلسیم خارج سلولی به درون سیتوزول می‌شود. Orai از اجزای کانال CRAC است. افزایش کلسیم سیتوزولی و PKC سپس عوامل رونویسی مختلفی را که منجر به پاسخ‌های سلولی می‌شوند، فعال می‌نمایند.

6. Diacylglycerol (DAG)

غشا می‌شود. IP3 و DAG سپس خود دو مسیر جداگانه انتقال پیام را در سلول‌های T فعال می‌نمایند.

IP3 موجب افزایش سریع کلسیم آزاد سیتوزولی در مدت چند دقیقه پس از فعال‌شدن سلول T می‌شود. IP3 از طریق سیتوزول به شبکه اندوپلاسمی انتشار می‌یابد و در محل اخیر به گیرنده خود، نوعی کانال کلسیم با ورودی لیگاند[1]، متصل می‌شود و رهاشدن ذخایر کلسیم پنهان غشا[2] را القا می‌نماید. کلسیم رهاشده عامل افزایش سریع (در مدت چند دقیقه) غلظت یون کلسیم آزاد سیتوزولی از حدود ۱۰۰ نانومولار در حالت استراحت به حداکثر ۶۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومولار می‌باشد. تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمی با نوعی پروتئین غشای شبکه اندوپلاسمی به نام STIM1 حس گردیده و موجب فعال‌شدن نوعی کانال یونی غشای پلاسمایی «عمل‌کننده ذخیره[3]» به نام CRAC (کانال کلسیم فعال‌شده یا رهاشدن کلسیم[4]) می‌شود. این مجرا سبب ورود کلسیم خارج سلولی به درون سیتوزول می‌گردد، به‌طوری که سطح کلسیم را به مدت بیش از یک ساعت در حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومولار نگاه می‌دارد. بخش کلیدی از کانال CRAC، پروتئینی به نام Orai است. کشف این پروتئین در ابتدا در نقش ژنی که در نوعی بیماری نقص ایمنی نادر در انسان اختلال دارد، صورت گرفت. کلسیم آزاد سیتوزولی با اتصال به نوعی پروتئین تنظیمی وابسته به کلسیم به نام کالمودولین[5] که در همه سلول‌ها موجود است، در نقش پیام‌دهنده عمل می‌کند. مجموعه‌های کلسیم ـ کالمودولین چندین آنزیم را فعال می‌کنند. از جمله این آنزیم‌ها می‌توان به نوعی سرین / ترئونین فسفاتاز به نام کالمودولین[6] اشاره کرد که برای فعال‌سازی یک عامل رونویسی مهم می‌باشد (در ادامه شرح داده می‌شود).

دومین محصول شکستن PIP2 یعنی DAG (لیپید متصل به غشا)، آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌کنند. PKC چندین ایزوفروم دارد و در تولید عوامل رونویسی فعال که در ادامه توصیف می‌شوند، نقش دارد. کلسیم سیتوزولی افزایش‌یافته، همراه DAG، ایزوفرم‌های خاصی از PKC مرتبط با غشا را فعال می‌کنند. این عمل از طریق القای تغییرشکل فضایی آنزیم که موجب در دسترس قرارگیری جایگاه کاتالیتیک کیناز برای سوبسترا می‌شود، صورت می‌گیرد. شماری از پروتئین‌های فرودست با PKC فسفوریله می‌شوند. ایزوفرم PKC-θ در پیوندگاه ایمونولوژیک قرار دارد و در فعال‌شدن و انتقال نوعی عامل رونویسی، به نام عامل هسته‌ای κB[7] (NF-κB) به درون هسته نقش دارد. مسیرهای فعال شدن NF-κB در ادامه در همین فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

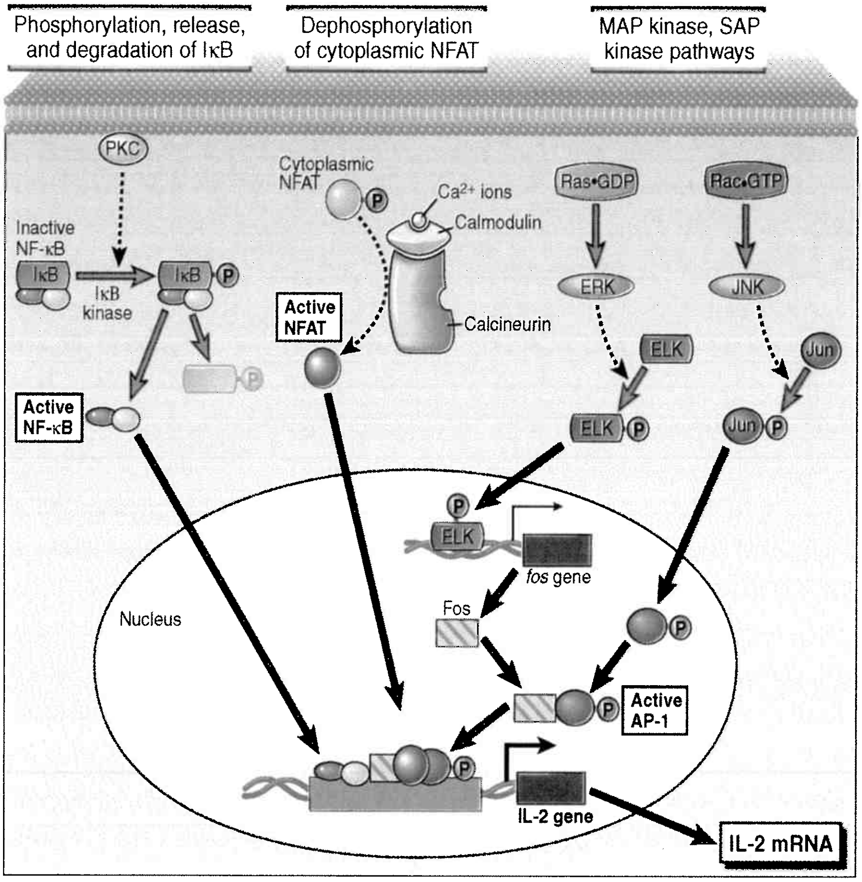
تاکنون چندین مسیر انتقال پیام که با اتصال لیگاند به TCR به جریان می‌افتادند و موجب فعال‌شدن انواع آنزیم‌های مختلف می‌شوند، بیان گردید، که عبارتند از مسیرهای MAP کیناز ـ پروتئین G که منجر به فعال‌شدن کینازهایی نظیر ERK و JNK می‌شوند، مسیر وابسته به کلسیم ـ PLCγ1، که سبب فعال‌شدن فسفاتاز کلسی‌نورین می‌گردد و سرانجام مسیر وابسته به DAG، که باعث فعال‌شدن PKC می‌شود. هر یک از این مسیرها در بروز ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های مورد نیاز برای گسترش کلون، تمایز و فعالیت‌های اجرایی سلول T، نقش دارند. در ادامه این بخش، سازوکارهایی که در این مسیرهای انتقال پیام برای تحریک رونویسی ژن‌های گوناگون در سلول‌های T به کار گرفته می‌شوند، بیان خواهند شد.

فعال‌شدن عوامل رونویسی که بروز ژن در سلول T را تنظیم می‌کنند

آنزیم‌های تولیدشده متعاقب انتقال پیام از TCR، عوامل رونویسی را فعال می‌کنند. این عوامل رونویسی به نواحی تنظیمی شماری از ژن‌های سلول T متصل شده و سبب افزایش رونویسی از این ژن‌ها می‌شوند (شکل ۱۶-۷). بیش‌تر دانش ما پیرامون ژن‌های تنظیم رونویسی در سلول‌های T از مطالعه ژن‌های سایتوکاین‌ها حاصل شده است. تنظیم رونویسی از ژن‌های اغلب سایتوکاین‌ها در سلول‌های T، پس از اتصال عوامل رونویسی به توالی‌های نوکلئوتیدی نواحی راه‌انداز و افزاینده فعالیت آن‌ها، صورت می‌گیرد. به‌طور مثال، راه‌انداز ژن IL-2 که در سمت ΄۵ ژن

---

1. Ligand-gated calcium channel
2. Membrane-sequestered calcium
3. Calcium release-activated calcium channel
4. Store-operated
5. Calmodulin
6. Calmodulin
7. Nuclear factor κB (NF-κB)



شکل ۱۶-۷. فعال‌شدن عوامل رونویسی در سلول‌های T. چندین مسیر انتقال پیام در سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن به هم ملحق شده و سبب تولید عوامل رونویسی محرک بروز ژن‌های گوناگون می‌شوند (در این مورد، ژن IL-2). مسیر کلسیم ـ کالمودولین، NFAT را فعال کرده و مسیرهای Ras و Rac موجب تولید دو زیر واحد AP-1 می‌شوند. اطلاعات اندکی در مورد ارتباط بین پیام‌های TCR و فعال‌شدن NF-κB وجود دارد. NF-κB وجود دارد. NF-κB به‌صورت مجموعه‌ای از دو زیرواحد است که در سلول‌های T به‌طور معمول این دو زیرواحد پروتئین‌های p50 و P65 می‌باشند. نام این پروتئین‌ها به‌دلیل وزن مولکولی آن‌ها در مقیاس کیلودالتون است. PKC در فعال‌شدن سلول T حایز اهمیت است و ایزوفرم PKC-θ در فعال شدن NF-κB از اهمیت خاصی برخوردار است. این عوامل رونویسی دارای به‌طور هماهنگ برای کنترل بروز ژن عمل می‌کنند. شایان توجه این که مسیرهای انتقال پیام به‌صورت منحصر به فرد برای فعال‌کردن عوامل رونویسی نشان‌داده شده‌اند، اما احتمال دارد به‌طور قابل توجهی با هم هم‌پوشانی داشته باشند و هر مسیر ممکن است در فعال‌شدن چندین عامل رونویسی نقش داشته باشد.

قرار دارد، قطعه‌هایی به طول حدود ۳۰۰ جفت باز است و جایگاه‌های متعددی برای اتصال عوامل رونویسی مختلف دارد. برای این که رونویسی از ژن IL-2 به حداکثر برسد باید همه این جایگاه‌ها با عوامل رونویسی اشغال شوند. عوامل رونویسی مختلف از مسیرهای متفاوت انتقال پیام‌های سیتوپلاسمی فعال می‌شوند. به بیان دیگر برای فعال‌شدن چندین مسیر انتقال پیام، پس از شناسایی آنتی‌ژن، عوامل رونویسی متعددی لازم است. احتمال دارد اصول مشابهی برای کنترل بسیاری از ژن‌ها در سلول‌های T از قبیل ژن‌های رمزکننده گیرنده‌های سایتوکاینی و مولکول‌های اجرایی،

وجود داشته باشند. هر چند که ژن‌های دیگری نیز هستند که به ترکیبی از چندین عامل رونویسی مختلف پاسخ می‌دهند.

سه عامل رونویسی که در سلول‌های T پس از شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌شوند و به نظر می‌رسد که برای بروز بسیاری از پاسخ‌های سلول T ضروری می‌باشند، عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال شده[1] (NFAT)، AP-1 و عامل هسته‌ای NF-κB می‌باشند.

- **NFAT** از عوامل رونویسی است که برای بروز ژن‌های IL-2، IL-4، TNF و دیگر سایتوکاین‌ها مورد نیاز می‌باشد. NFAT در سیتوپلاسم سلول‌های T در حال استراحت به حالت غیرفعال سرین فسفریله وجود دارد. NFAT با فسفاتزای به نام کلسی‌نورین که به کلسیم ـ کالمودولین وابسته است، فعال می‌گردد. کلسی‌نورین، NFAT سیتوپلاسمی را دِفسفریله می‌کند؛ بنابراین قسمت پیام جایگیری در هسته[2] را آشکار می‌کنند و به NFAT اجازه نقل مکان به هسته را می‌دهد. هرگاه که NFAT به هسته وارد می‌شود به نواحی ژن‌های IL-2، IL-4 و ژن‌های دیگر سایتوکاین‌ها متصل می‌شد. این کار را به‌طور معمول همراه با دیگر عوامل رونویسی مانند AP-1 انجام می‌دهد.

سازوکار فعال‌شدن NFAT به‌طور غیرمستقیم با مطالعات روی فعالیت داروی سرکوب‌کننده ایمنی سایکلوسپورین کشف شد (بازگشت به فصل ۱۷). این دارو و داروی دیگری که از نظر کارکرد شبیه به آن می‌باشد، یعنی FK506، فرآورده‌های طبیعی قارچ‌ها می‌باشند و به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان عوامل دارویی برای رد پیوند آلوگرافت به کار می‌روند. کارکرد آن‌ها بیش‌تر، مهار رونویسی ژن سایتوکاین‌های سلول T می‌باشد. سایکولسپورین به پروتئینی به نام سایکلوفیلین و FK506 نیز به پروتئینی متصل‌شونده به FK506 (FKBP) متصل می‌شود. سایکلوفیلین و FKBP-FK506 به کلسی‌نورین متصل شده و آن را مهار می‌کنند و بنابراین از نقل مکان NFAT به هسته جلوگیری می‌کنند.

- **AP-1** یک عامل رونویسی است که در بسیاری از انواع سلول‌ها به‌ویژه در سلول‌های T فعال‌شده با پیام‌های TCR یافت می‌شود. AP-1 در واقع نامی است که به خانواده‌ای از عوامل متصل‌شونده به DNA گفته می‌شود. این خانواده شامل دایمرهایی از دو پروتئین می‌باشند که با یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیپ لوسین به یکدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین عامل AP-1 شامل Fos و Jun می‌باشند. پیام‌های ناشی از TCR منجر به ظهور AP-1 فعال در هسته سلول‌های T می‌شود. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، AP-1 فعال به‌طور معمول با ساخت پروتئین Fos و فسفریله شدن پروتئین‌های Jun از لحاظ فیزیکی با دیگر عوامل رونویسی درون هسته ارتباط برقرار می‌کند و در ترکیب با NFAT به بهترین شکل، کار می‌کند. بنابراین، فعال شدن AP-1 نمایانگر یک نقطه مشترک با چندین مسیر پیام‌رسانی که TCR آغاز شده است.

- **NF-κB** عامل رونویسی است که در پاسخ به پیام‌های حاصل از TCR فعال می‌شود و برای سنتز سایتوکاین ضروری است. پروتئین‌های NF-κB از گروه پروتئین‌های هومودایمر یا هترودایمر هستند که مشابه فرآورده‌های انکوژن دیگری با نام c-rel می‌باشند. این پروتئین‌ها در رونویسی از بسیاری از ژن‌های رده‌های مختلف سلولی به‌خصوص در سال‌های ایمنی ذاتی، نقش دارند (بازگشت به فصل ۴). مسیر NF-κB هم‌چنین برای پاسخ‌های TLR و پیام‌رسانی سایتوکاین‌ها مهم می‌باشد که در پایان این فصل ژرف‌گونه به بحث گذارده می‌شود.

اثبات ارتباط بین پروتئین‌های پیام‌رسانی گوناگون، فعال‌سازی عوامل رونویسی و پاسخ‌های کاربردی سلول‌های T اغلب دشوار می‌باشد زیرا بین مسیرهای پیام‌رسان برهم‌کنش‌های پیچیده و به‌طور کامل شناخته نشده‌ای وجود دارند. هم‌چنین جهت آسان‌تر نمودن مفاهیم، ما اغلب پیام‌رسانی را به‌عنوان یک دسته از

1. Nuclear factor of activated T cells (NFAT)
2. Nuclear

مسیرهای خطی بحث می‌کنیم، اما احتمال می‌رود که این کار واقعیت پیچیدگی هر چه بیش‌تر و درهم‌تنیدگی آن‌ها را بازتاب نمی‌دهد. در نهایت، ما بر مسیرهای خاص تمرکز می‌کنیم که چگونگی شناسایی آنتی‌ژن و نیز امکان تغییرات بیوشیمیایی حاصله از این شناسایی را به تصویر می‌کشد. با این وجود روشن است که بسیاری از مولکول‌های پیام‌رسانی دیگر نیز در فعال‌شدن ناشی از آنتی‌ژن لنفوسیت نقش دارند.

یک سازوکار دیگر که با آن فعال‌شدن سلول T تنظیم می‌گردد، درگیرشدن میکرو RNAها (miRNA) می‌باشد. miRNAها، RNAهای کوچک غیررمزکننده‌ای می‌باشند که از روی DNA رونویسی می‌شوند اما به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. کاربرد miRNAها مهار بیان ژن‌های اختصاصی است. آن‌ها نخست در هسته ساخته می‌شوند و پس از آن این رونوشت‌های اولیه دستخوش پردازش با اندوریبونوکلئازی به نام Drosha می‌گردد و به pre-miRNAهایی کوتاه‌تر تبدیل می‌گردند که ساختاری ساقه ـ حلقه مانند داشته و می‌توانند به سیتوزول منتقل گردند. در سیتوزول، این pre-miRNA با اندوریبونوکلئاز دیگری به نام Dicer پردازش شده و به یک miRNA کوتاه دورشته‌ای با طول ۲۲-۲۱ جفت باز تبدیل می‌گردد؛ هر کدام از رشته‌ها می‌توانند با توالی مکمل خود جفت شده و تعدادی از mRNAهای سلولی را مهار کنند. این mRNAها با miRNAها و پروتئین‌هایی به نام آروگونات، مجموعه‌هایی با عنوان RISC[1] (مجموعه خاموشگر القاشده با RNA) را می‌سازند. اگر ۶ تا ۸ جفت باز miRNA و توالی هدف به‌طور کامل، با یکدیگر مکمل نباشند، به‌طور کارآمدی از ترجمه mRNA جلوگیری می‌شود، اما هرگاه که به‌طور کامل، با یکدیگر مکمل شوند، MRNAها ممکن است هدف تجزیه قرار گیرند. نتیجه هر دو حالت، کاهش مقدار پروتئین‌های رمز شده توسط ژن‌های مورد هدف miRNA است. در سلول‌های T فعال‌شده، بیان بیش‌تر miRNAها به‌طورکلی، کاهش می‌یابد. افزون بر این، پروتئین آرگونات، یوبیکوئیتینه و تجزیه می‌شود که از طرف دیگر کارکرد miRNAها را مختل کرده و نیز می‌تواند شاهد افزایش بیان تعداد زیادی از پروتئین‌های مورد نیاز برای پیش‌برد مراحل فرودست چرخه سلول‌های T به هنگام فعال‌شدن، بود. هم‌چنان‌که در فصل ۸ گفته خواهد شد، miRNAهای اختصاصی بروز ژن را در انواع گوناگون سلول‌های T تعدیل می‌کنند.

تعدیل انتقال پیام سلول T با پروتئین تیروزین فسفاتازها

تیروزین فسفاتازها گروه‌های فسفات را از بنیان‌های تیروزین پروتئین‌ها برداشته و به‌طورکلی سبب مهار انتقال پیام از TCR می‌شوند. دو تیروزین فسفاتاز که نقش مهاری مهمی در لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های خون‌ساز دارند، موسوم به SHP-1 و SHP-2 (فسفاتازهای یک و دوی حاوی دمین SH2) می‌باشند. فسفاتازهای مهاری به‌طور معمول از گیرنده‌های مهاری پس از فعال‌شدن لنفوسیت از طریق تیروزین کینازها، فراخوانده می‌شوند. فسفاتازها روند انتقال پیام را از طریق حذف گروه‌های فسفات از بنیان‌های تیروزین در مولکول‌های کلیدی انتقال پیام، مهار می‌کنند. بنابراین کارکرد آن‌ها مخالف تیروزین کینازها می‌باشد. فسفاتاز مهاری دیگر که به‌جای فسفوپروتئین‌ها، به‌طور اختصاصی بر هر اینوزیتول فسفولیپید اثر می‌کند، SHIP (اینوزیتول فسفاتاز حاوی دمین SH2[2]) نام دارد. SHIP همانند SHP-1 و SHP-2 به توالی‌های فسفوریله توالی‌های ITIM در گیرنده‌های مهاری اختصاصی، متصل می‌شود. SHIP یک گروه فسفات از PIP3، فسفولیپیدی که در لایه درونی غشای پلاسمایی وجود دارد، برمی‌دارد. بنابراین SHIP کارکردی مخالف با انتقال پیام کیناز ـ PI3 در لنفوسیت‌ها دارد.

اگرچه اکثر فسفاتازها روند انتقال پیام را در لنفوسیت‌ها تضعیف می‌کنند، تیروزین فسفاتاز به نام CD45، فعال‌شدن لنفوسیت را تسهیل می‌نماید. پروتئین CD45 نوعی گیرنده تیروزین فسفاتازی بوده که در همه سلول‌های خون‌ساز بارز می‌شود. CD45 نوعی پروتئین درون غشایی است که دنباله سیتوپلاسمی آن دارای دمین‌های پروتئین تیروزین فسفاتاز پشت سر هم می‌باشد. CD45 بنیان‌های تیروزین مهاری را در کینازهای خانواده Src (مانند Lck و Fyn در سلول‌های

1. RNA-Induced Silencer Complex
2. SH2-domain-containing inosito phosphatase

T) دِفسفوریله می‌کند. بنابراین CD45 تولید کینازهای فعال نقش دارد.

گیرنده‌های کمک محرک سلول‌های T

پیام‌های کمک محرک از راه گیرنده‌هایی ایجاد می‌شوند که لیگاندهای القاشده در اثر میکروب‌ها را بر سطح APCها، شناسایی می‌نمایند. این پیام‌ها با پیام‌های حاصل از TCR در افزایش انتقال پیام و فعال شدن سلول‌های T همکاری می‌نمایند. فرضیه دو پیام برای فعال‌شدن سلول T در فصل یک بیان شده است. انتقال پیام از TCR با گیرنده‌های کمکی تقویت شده و پاسخ سلول T را به ساختارهای بیگانه هدایت می‌کند. در واژه‌نامه ایمنی‌شناسی، پاسخ TCR به MHC و پپتید سطح APC در نقش پیام اول شناخته می‌شود. سلول‌های T فقط در زمانی به‌طور کامل فعال می‌شوند که شناسایی پپتید بیگانه در کنار فعال‌شدن سیستم ایمنی ذاتی با عامل بیماری‌زا یا برخی دیگر از عوامل ایجاد التهاب، صورت گیرد. لیگاندهای کمک محرک معرف پیام‌های خطر (یا پیام دوم) بوده که به‌واسطه میکروب‌ها در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بارز می‌شوند. ویژگی «بیگانگی» باید با «خطر» همراه شده تا سلول T به‌طور کامل فعال گردد.

گیرنده‌های کمک محرک خانواده CD28

شناخته‌شده‌ترین گیرنده‌های کمک محرک در لنفوسیت‌های T یک جفت مولکول پروتئینی هم‌خانواده، با نام B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بوده که در غشای سلول‌های فعال‌شده دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B می‌باشند. مولکول CD28 در سطح سلول‌های T گیرنده کمک محرک اصلی در انتقال پیام‌های دوم برای فعال‌شدن سلول T به‌شمار می‌آید. جزئیات نقش زیست‌شناختی پروتئین‌های B7 و CD28 در فصل نهم تشریح می‌شود. عضو فعال‌کننده مهم دیگری از خانواده CD28، گیرنده‌ای به نام ICOS (کمک محرک القاشونده[1]) می‌باشد. ICOS نقش مهمی در تکامل سلول T کمکی فولیکولی داشته که در فصول نهم و دوازدهم مورد بحث قرار خواهد گرفت.

گیرنده‌های کمک محرک خانواده CD2/SLAM

اگرچه شناخته‌شده‌ترین و مهم‌ترین خانواده گیرنده کمک محرک بر سطح سلول‌های T خانواده CD28 می‌باشد، اما پروتئین‌های دیگری نیز برای فعال‌سازی و تمایز مناسب سلول T نقش دارند. یکی از خانواده‌های مهم پروتئین‌هایی که در فعال‌شدن سلول‌های T و NK نقش دارند، گروهی هستند که از نظر ساختاری مرتبط با گیرنده‌ای به نام CD2 می‌باشند. CD2 گلیکوپروتئینی است که در سطح بیش از ۹۰٪ سلول‌های T بالغ، ۵۰ تا ۷۰ درصد تیموسیت‌ها، و هم‌چنین بر سطح سلول‌های NK حضور دارد. هر مولکول CD2 دارای دو دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند (۱۱۶ بنیان اسیدآمینه‌ای) می‌باشد. لیگاند اصلی CD2 در انسان مولکولی به نام آنتی‌ژن فعالیت لکوسیت ـ نوع سه[2] (LFA-3 یا CD58) است. LFA-3 خود عضوی از خانواده CD2 بوده و در سطح بسیاری از سلول‌های خون‌ساز و غیرخون‌ساز بروز می‌کند. این مولکول هم به‌صورت پروتئین درون غشایی و هم به‌صورت مولکول غشایی متصل به فسفاتیدیل اینوزیتول بارز می‌شود. در موش، لیگاند اصلی CD2، مولکول CD48 است. این مولکول از خانواده CD2 است و متمایز از LFA-3 می‌باشد، هر چند که از نظر ساختاری شبیه این مولکول است.

مولکول CD2 نمونه‌ای از مولکول کمکی است که افزون بر فعالیت چسبندگی، انتقال‌دهنده پیام نیز می‌باشد. اگرچه موش‌هایی که تنها فاقد مولکول CD28 می‌باشند، دارای نقایص ایمنی چشمگیر می‌باشند، در حالی‌که موش‌هایی که تنها فاقد مولکول CD2 می‌باشند، چنین نقایص را بروز نمی‌دهند. البته موش‌هایی که در هر دو مولکول CD28 و CD2 دارای نقص می‌باشند، نقایص آشکارتری را بروز می‌دهند. این تجربه‌ها نشان می‌دهند که CD28 یا CD2 احتمال دارد اثر یکدیگر را در فعال‌شدن سلول T جبران کنند. چنین فعالیت‌هایی نمونه‌هایی از اثر فراوانی[3] مولکول‌های کمکی برای یکدیگر در سلول‌های T می‌باشد.

---

1. Inducible costimulator
2. Leukocyte function-associated
3. Redundancy

زیرگروهی متمایز از خانواده CD2، پروتئین‌هایی موسوم به SLAM مولکول پیام‌دهنده فعال‌سازی لنفوسیت[1]) می‌باشند. SLAM نظیر همه اعضای خانواده CD2، پروتئین غشایی می‌باشد. SLAM دارای دو دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی و یک دنباله سیتوپلاسمی به‌طور تقریبی طویل می‌باشد. دنباله سیتوپلاسمی SLAM، اما نه CD2، دارای یک الگو اختصاصی بر پایه تیروزین موسوم به الگوی گیرنده ایمنی تعویض با تیروزین[2] (ITSM) است. این الگو شامل TxYxxV/I برای بنیان ترئونین، Y تیروزین، V والین، I ایزولوسین و x می‌تواند هر اسیدآمینه‌ای باشد) است. ITSM متمایز از الگوهای ITAM و ITIM که در گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری مشاهده می‌شوند، می‌باشد. ITSM با نام الگوی تعویض شناخته می‌شود زیرا در برخی از گیرنده‌ها، این الگو می‌تواند سبب شود حالت اتصال هر تیروزین فسفاتاز، یعنی SHP-2 را در غیاب سازواگر با اتصال دیگر آنزیم‌ها در حضور سازواگری به نام SAP (پروتئین مرتبط با SLAM[3])، تعویض نماید. بنابراین ITSM بالقوه واسطه تغییر از فعالیت مهاری به فعال‌کنندگی خواهد بود.

دمین‌های خارج سلولی ایمونوگلوبولینی SLAM در برهم‌کنش‌های هوموفیلیک شرکت دارند. SLAM بر سطح سلول T می‌تواند با الگوی SLAM بر سلول دندریتیک برهم‌کنش دهد. پیامد این امر انتقال پیام از دنباله سیتوپلاسمی SLAM به درون سلول‌های T است. الگوی ITSM به پروتئین‌های سازواگری به نام SAP متصل می‌شود و موجب ایجاد پلی بین SLAM و Fyn (کینازی از خانواده Src که به‌طور فیزیکی به CD3 در سلول‌های T متصل است) می‌گردد. SLAM و دیگر اعضای خانواده SLAM در سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی از سلول‌های B در نقش گیرنده‌های کمک محرک عمل می‌نمایند. همان‌طور که در فصل بیستم خواهید خواند، جهش در ژن SH2D1A رمزکننده SAP، عامل بیماری به نام سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X[4] (XLP) می‌باشد.

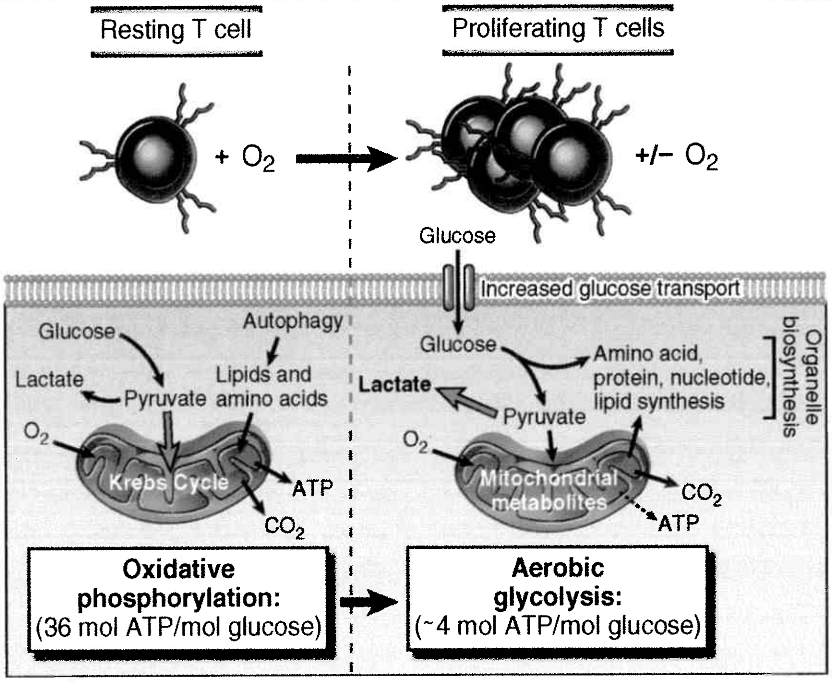
یکی از ااعضای مهم خانواده SLAM در سلول‌های NK، سلول‌های T $CD8^+$ و سلول‌های T گاما دلتا، 2B4 است. 2B4 لیگاند شناخته‌شده‌ای برای CD2 موسوم به CD48 را شناسایی می‌نماید. همانند SLAM، دنباله سیتوپلاسمی مولکول 2B4 دارای الگوی ITSM است که به پروتئین سازواگر SAP متصل می‌گردد. پیامد این امر ایجاد پیام از طریق فراخوانی Fyn می‌باشد. نقص در ارسال پیام به واسطه 2B4 احتمال دارد دلیلی برای نقص ایمنی در بیماران مبتلا به سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X باشد.

تغییرات متابولیک در طی فعال‌شدن سلول T

هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، نیازمند افزایش فعالیت متابولیک خود برای برطرف ساختن نیازهای افزایش یافته پاسخ‌های سلولی می‌باشند. این پدیده بهترین پدیده مطالعه‌شده در سلول‌های T بوده است. در پی فعال‌شدن سلول‌های T با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T، انتقال گلوکز را افزایش داده و تولید انرژی خود را از فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری به گلیکولیز تغییر می‌دهند، یعنی حتی در حضور مقادیر فراوان اکسیژن، پدیده‌ای با عنوان گلیکولیز هوازی را انجام می‌دهند (شکل ۱۷-۷). این پدیده به‌عنوان اثر واربورگ[5] نیز مشهور است که نخستین‌بار در سلول‌های توموری شرح داده شده اما امروزه به‌عنوان یک سازوکار مهم که توسط بسیاری از سلول‌های در حال تکثیر استفاده می‌شود، شناخته شده است. اگرچه گلیکولیز میزان ATP کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌سازد اما گلیکولیز از پیش‌ماده‌ای غیر از گلوکز مانند اسیدهای آمینه و لیپیدها استفاده نمی‌کند و این مواد را برای حمایت از پاسخ‌های لنفوسیت‌های T (مانند آجرهایی برای ساختمان لنفوسیت‌های T!!) نگه‌داری می‌کند. این سازوکار تغییریافته تولید انرژی در لنفوسیت‌ها ممکن است نه تنها برای تکثیر سلولی بلکه برای تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی و نیز ساخت سایتوکاین‌های اجرایی مهم باشد.

---

1. Signaling Lymphocytic Activation Molecule
2. Immunoreceptor tyrosine-based switch motif
3. SLAM-associated protein (SAP)
4. X-Linked lymphoproliferative syndrome (XLP)
5. Warburg



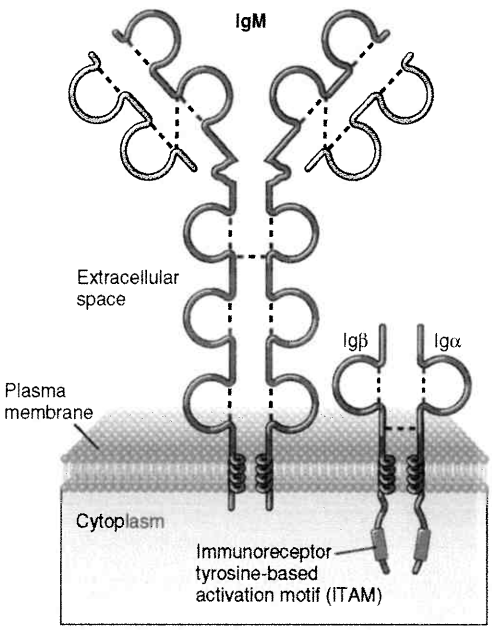
شکل ۱۷-۷. تغییرات متابولیک در طی فعال‌شدن سلول T. در سلول T در حال استراحت، مسیر اصلی ایجاد انرژی فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری است. به‌دنبال فعال‌شدن، یک تعویض مسیر به سمت گلیکولیز هوازی رخ می‌دهد که اگرچه انرژی کمتری می‌سازد اما واحدهای ساختمانی را برای بیوسنتز اندامک‌های سلولی ایجاد کرده و از آن‌ها محافظت می‌کند. این امر برای تکثیر سلولی و پاسخ‌های اجرایی مورد نیاز است.

مجموعه گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B

گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B نوعی مولکول آنتی‌بادی درون غشایی مرتبط با دو زنجیره انتقال پیام است. ساختار آنتی‌بادی‌ها در فصل پنجم توصیف شدند. در این‌جا بر بعضی از ویژگی‌های برجسته اشکال غشایی ایمونوگلوبولین و پروتئین‌های وابسته به آن‌ها، تمرکز شده و هم‌چنین چگونگی انتقال پیام از آن‌ها در سلول‌های B مورد بحث قرار می‌گیرد. از آن‌جا که مسیرهای انتقال پیام در سلول‌های B مشابه با این مسیرها در سلول‌های T می‌باشند، پس بدون ذکر جزئیات به آن‌ها پرداخته خواهد شد. با وجود این شباهت‌ها و تفاوت‌هایی بین گیرنده‌های سلول B و T وجود دارد (بازگشت به جدول ۱-۷).

ساختار گیرنده سلول B برای آنتی‌ژن

به‌طور کلی IgM و IgD، به‌عنوان گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B مبتدی، دارای دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه شامل فقط سه اسیدآمینه (لیزین، والین و لیزین) هستند. این دنباله‌ها برای انتقال پیام‌های حاصل از شناسایی آنتی‌ژن بسیار کوتاه می‌باشند. پیام‌های با واسطه ایموگلوبولین با دو مولکول دیگر به نام $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ منتقل می‌شوند. این دو مولکول از طریق پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر اتصال داشته و بر سطح سلول‌های B به‌طور غیرکووالان به ایمونوگلوبولین غشایی متصل هستند (شکل ۱۸-۷). پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ هر کدام دارای یک الگوی ITAM در دنباله سیتوپلاسمی بوده و برای انتقال مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی به سطح سلول مورد نیاز می‌باشند. این پروتئین‌ها همراه با ایمونوگلوبولین غشایی مجموعه گیرنده سلول B (BCR) را شکل می‌دهند. مجموعه گیرنده سلول B در سلول‌های B تعویض شده شامل سلول‌های B خاطره، احتمال دارد دارای ایمونوگلوبولین‌های غشایی



شکل ۱۸-۷. مجموعه گیرنده آنتی‌ژن سلول B. IgM (و IgD) غشایی بر سطح سلول‌های B بالغ در ارتباط با مولکول‌های نامتغیر $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ می‌باشند. $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود الگوهای ITAM دارند که در روند انتقال پیام کارآمدند. به تشابه‌های این مجموعه با مجموعه TCR توجه نمایید.

مانند آنتی‌بادی‌های نوع IgG، IgA یا IgE باشند (بازگشت به فصل ۱۲).

آغاز انتقال پیام از طریق گیرنده سلول B

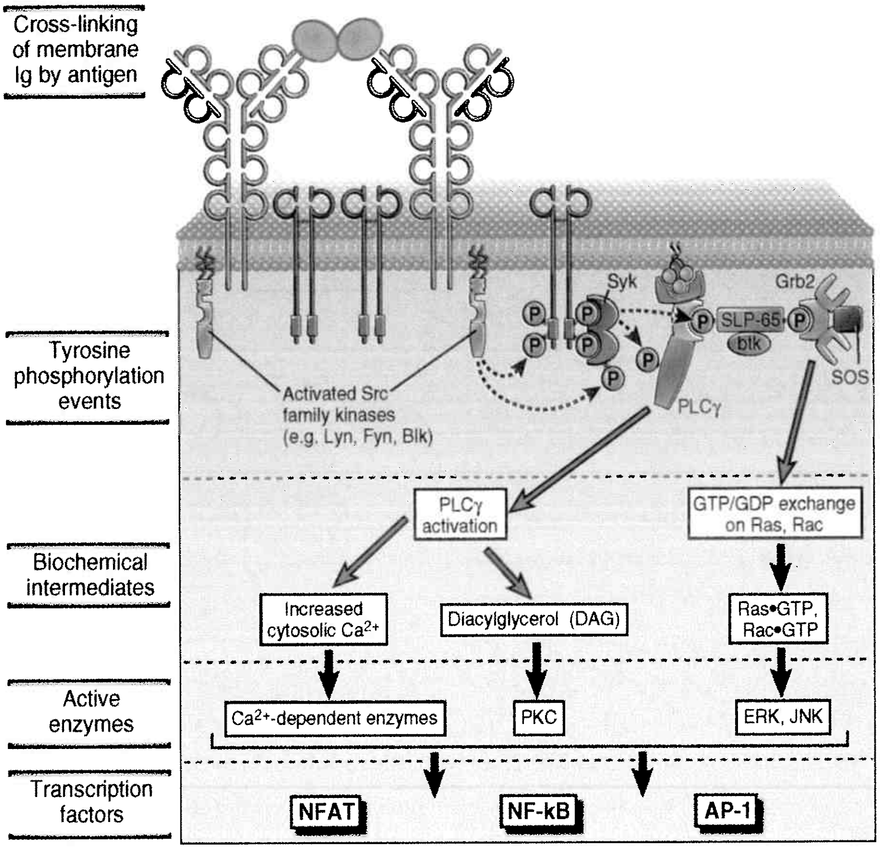
آغاز انتقال پیام با آنتی‌ژن با میانجی‌گری اتصال متقاطع BCR روی داده و با گیرنده‌کمکی BCR تسهیل می‌شود. اعتقاد بر این است که اتصال متقاطع ایمونوگلوبولین غشایی با آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی، کینازهای خانواده Src را کنار یکدیگر آورده و با برهم‌کنش فیزیکی باهم آنزیم‌های مزبور به‌طور کامل فعال می‌شوند. کینازهای فعال‌شده بنیان‌های تیروزین الگوهای ITAM پروتئین‌های $Ig\alpha$ $Ig\beta$ را فسفوریله می‌نمایند. همچنین به نظر می‌آید آن‌چه که در مورد سلول‌های T وجود دارد، اتصال آنتی‌ژن موجب تغییرات شکل فضایی در الگوهای ITAM مرتبط با BCR شود. در این حالت الگوهای مزبور در دسترس کینازهای Src از پیش فعال‌شده قرار گرفته و تیروزین‌های آن‌ها تغییر می‌یابند. با وجود این تاکنون شواهدی برای اثبات وجود چنین مدلی به‌دست نیامده است. فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین ITAM سرآغاز و محرک همه وقایع انتقال پیام فرودست BCR می‌باشد (شکل ۱۹-۷). گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی که به‌طور متقاطع به هم متصل شده‌اند، وارد کلک‌های لیپیدی[1]، مکانی که بسیاری از پروتئین‌های سازواگر و مولکول‌های انتقال پیام متمرکز شده‌اند، می‌شوند. پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ به سستی به تیروزین کینازهای خانواده Src مانند Lyn، Fyn و Blk متصل بوده که این آنزیم‌های خود نیز با گروه‌های لیپیدی به لایه درونی غشای پلاسمایی اتصال دارند. فسفوریله شدن بنیان‌های تیروزین در الگوهای ITAM پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ib\beta$، نوعی محل جاگیری برای دمین‌های SH2 پشت‌سرهم تیروزین کیناز Syk فراهم می‌کند. Syk متعاقب اتصال به تیروزین‌های فسفوریه الگوهای ITAM، فعال می‌گردد. احتمال دارد بنیان‌های تیروزین خاصی از Syk با کینازهای خانواده Src مرتبط با BCR فسفوریله‌شده که این امر به فعال‌شدن بیش‌تر این مولکول منتهی شود. اگر آنتی‌ژن تک‌ظرفیتی باشد و نتواند موجب اتصال متقاطع چندین مولکول ایمونوگلوبولین شود، برخی از پیام‌ها احتمال دارد ایجاد شوند. اما به‌هرحال به کمک سلول‌های T برای فعال‌شدن کامل سلول‌های B نیاز می‌باشد (در فصل دوازدهم بیان خواهد شد).

گیرنده CR2/CD21 کمپلمان در نقش گیرنده کمکی سلول‌های B

روند فعال‌شدن سلول‌های B با پیام‌های ناشی از پروتئین‌های کمپلمان و مجموعه گیرنده‌کمکی CD21، که ایمنی ذاتی را به پاسخ ایمنی هومورال تطبیقی مرتبط می‌کند، افزایش می‌یابد (شکل ۲۰-۷). سیستم کمپلمان متشکل از مجموعه‌ای از پروتئین‌های پلاسمایی است که در اثر اتصال به مولکول‌های آنتی‌بادی در مجموعه

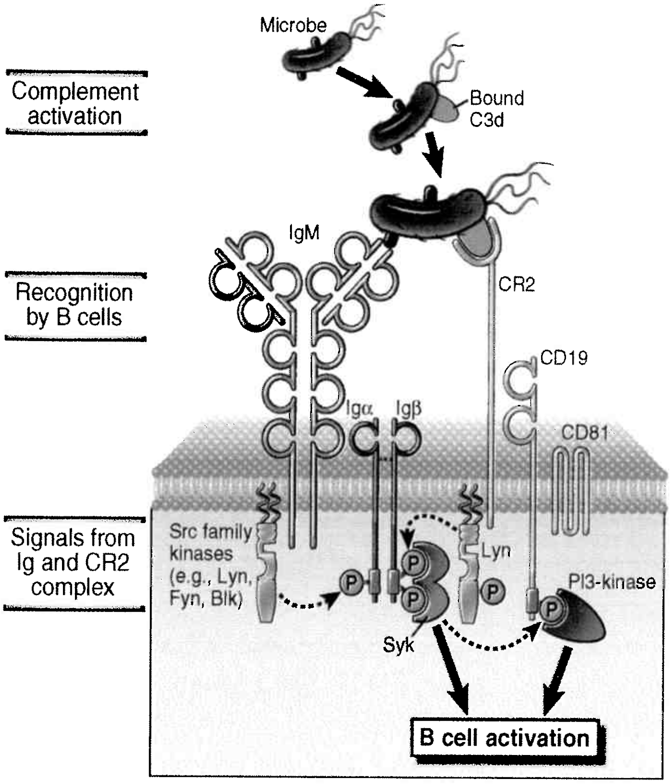
---

1. Lipid rafts



شکل ۱۹-۷. انتقال پیام توسط مجموعه BCR. اتصال متقاطع ایمونوگلوبولین سطحی سلول‌های B توسط آنتی‌ژن، منجر به درکنار هم قرار گرفتن و فعال شدن تیروزین کینازهای خانواده Src و فسفریله شدن تیروزین ITAMها در دنباله‌های سیتوپلاسمی مولکول‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ می‌گردد. این امر منجر به جایگری (docking) مولکول Syk و رویدادهای فسفریله شدن تیروزین‌های بعدی می‌گردد (همچنان که در شکل نشان داده شده است). همچنان که نشان داده شده‌است، در پی آن چندین آبشار پیام‌رسانی فعال می‌شوند که به فعال شدن چندین عامل رونویسی می‌انجامد. این مسیرهای انتقال پیام شبیه همان‌هایی هستند که در سلول‌های T نشان داده شد.

آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی (مسیر کلاسیک) و یا از طریق اتصال مستقیم به برخی از سطوح پلی‌ساکاریدی و میکروبی، در غیاب آنتی‌بادی (مسیر آلترناتیو) و یا از طریق اتصال مستقیم به برخی از سطوح پلی‌ساکاریدی و میکروبی، در غیاب آنتی‌بادی (مسیر آلترناتیو)، فعال می‌شود (بازگشت به فصول ۱۳ و ۱۴). بنابراین، پلی‌ساکاریدها و دیگر اجزای میکروب‌ها احتمال دارد در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، مستقیم سیستم کمپلمان را فعال نمایند. پروتئین‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌هایی که نمی‌توانند به‌طور مستقیم کمپلمان را فعال نمایند، احتمال دارد به آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته‌شده و یا آنتی‌بادی‌های تولیدی در مراحل اولیه پاسخ، متصل گردند. بنابراین این مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند. فعال‌شدن کمپلمان سبب شکسته‌شدن پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان می‌شود. بخش کلیدی سیستم کمپلمان پروتئینی به نام C3 است C3 در اثر شکسته شدن قطعه‌ای تولید می‌کند که C3b نامیده می‌شود. C3b به‌طور کووالان به میکروب با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی متصل می‌گردد. C3b نیز با



شکل ۲۰-۷. نقش کمپلمان در فعال‌شدن سلول B. سلول‌های B مجموعه‌ای از گیرنده کمپلمان CR2، CD19 و CD81 را بارز می‌کنند. آنتی‌ژن‌های میکروبی متصل به قطعه C3d کمپلمان می‌توانند به‌طور هم‌زمان به هر دو مولکول CR2 و Ig غشایی بر سطح سلول B اتصال یابند. این امر منجر به آغازشدن آبشارهای انتقال پیام از مجموعه BCR و مجموعه CR2 می‌شود. به‌همین دلیل پاسخ به مجموعه آنتی‌ژن -C3d به‌طور قابل توجهی بیش‌تر از پاسخ به آنتی‌ژن به‌تنهایی است.

تجزیه بیش‌تر به قطعه‌ای به نام C3d شکسته می‌شود که قطعه اخیر به سطح میکروب یا در سطح مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی متصل باقی می‌ماند. لنفوسیت‌های B گیرنده‌ای برای C3d به نام گیرنده نوع دو کمپلمان[1] (CR2 یا CD21) دارند. مجموعه C3d و آنتی‌ژن و یا C3d و مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به سلول‌های B متصل می‌شود. این اتصال شامل شناسایی آنتی‌ژن با Ig غشایی و شناسایی C3d با CR2، می‌باشد (بازگشت به شکل ۱۹-۷).

CR2 بر سطح سلول‌های B بالغ به صورت مجموعه با دو پروتئین غشایی دیگر شامل CD19 و CD81 (هم‌چنین TAP-1 نیز نامیده می‌شود)، بارز می‌گردد. مجموعه CR2-CD19-CD81 اغلب موسوم به مجموعه گیرنده کمکی سلول B می‌باشد. زیرا CR2 از طریق C3d به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌گردد و در همان زمان Ig غشایی به‌طور مستقیم به آنتی‌ژن اتصال می‌یابد. اتصال C3d به گیرنده کمپلمان سلول B سبب انتقال CD19 به مجاورت کینازهای مرتبط با BCR فسفوریله می‌گردد. فسفوریلاسیون دنباله سیتوپلاسمی CD19 سبب فراخوانی عضوی از کینازهای خانواده Src به نام Lyn می‌شود. Lyn می‌تواند از طریق فسفوریله کردن تیروزین‌های ITAM در $Ig\beta$ موجب تقویت پیام‌های حاصل از BCR شود. هم‌چنین CD19 فسفوریله مسیرهای انتقال پیام دیگری را نیز فعال می‌کند. از این مسیرها به‌طور عمده می‌توان به مسیری که وابسته به آنزیم کیناز ـ P13 است، اشاره نمود. کیناز -P13 موجب افزایش فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام دیگری که با اتصال آنتی‌ژن به Ig غشایی آغاز شده‌اند، می‌شود. کیناز -P13 برای فعال‌شدن Btk و $PLC\gamma2$ مورد نیاز است زیرا این آنزیم‌ها برای آن‌که به‌طور کامل فعال شوند، باید به PIP3 در سطح لایه درونی غشای پلاسمایی متصل شوند (به روشی شبیه به آن‌چه در شکل ۱۲-۷ نشان داده شده است). پیامد فعال‌شدن گیرنده کمکی، افزایش قابل توجه پاسخ سلول B تحریک‌شده با آنتی‌ژن می‌باشد.

---

1. SH2 domain-containinglinker protein 0f 65 kD

مسیرهای انتقال پیام فرودست گیرنده سلول B

پس از اتصال آنتی‌ژن به BCR، Syk و دیگر تیروزین کینازها، سبب فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام متعددی می‌شوند که این مسیرها با پروتئین‌های سازواگر تنظیم می‌گردند (بازگشت به شکل ۱۹-۷). اتصال متقاطع BCR یا فعال‌شدن BCR با سازوکار وابسته به گیرنده کمکی موجب فسفوریله‌شدن ITAM و فراخوانی Syk به ITAM می‌شود. این رویداد با فعال‌شدن کیناز حاوی دمین SH2 دوگانه دنبال می‌گردد. Syk فعال‌شده بنیان‌های تیروزین مهمی را در پروتئین‌های سازواگر مانند SLP-65 (پروتئین متصل‌کننده حاوی دمین SH2 ۶۵ کیلودالتونی[1]، هم‌چنین BLNK، پروتئین متصل‌کننده سلول B[2] نیز گفته می‌شود)، فسفوریله می‌نماید این امر موجب تسهیل فراخوانی دیگر مولکول‌های سازواگر واجد دمین SH2 و آنزیم‌های دارای دمین متصل‌شونده به فسفوتیروزین[3] (PTB) می‌شود. این عوامل، شامل پروتئین‌های تعویض‌کننده نوکلئوتید گوانین، می‌توانند به‌طور جداگانه Ras و Rac، $PLC\gamma2$ و تیروزین کیناز BA را فعال کنند. فراخوانی این مولکول‌ها موجب تسهیل فعال شدن این مولکول‌های اجرایی شده که این عوامل در فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام مختلفی نقش دارند.

- **مسیر MAP-Ras کیناز** در اثر تحریک سلول‌های B با آنتی‌ژن فعال می‌شود. عامل تعویض‌کننده GTP/GDP یعنی SOS به مجموعه BLNK فراخوانده می‌شود. این عمل از طریق اتصال پروتئین سازواگر Grb-2 صورت می‌گیرد. سپس Ras با این عامل تعویض‌کننده، از حالت غیرفعال خود که به GDP متصل است به شکل فعال یعنی متصل به GTP تبدیل می‌گردد. Ras فعال‌شده در فعال‌سازی ERK از مسیر MAP کیناز، که بیش‌تر در مبحث انتقال پیام در سلول T بیان شد، نقش دارد. در الگویی دیگر هم‌زمان با این وقایع، فعال شدن پروتئین GTP کوچک، یعنی Rac، احتمال دارد در فعال شدن JNK از مسیر MAP کیناز نقش داشته باشد.
- **نوعی فسفولیپاز C (PLC) اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول** در پاسخ به انتقال پیام از طریق BCR فعال می‌گردد و این آنزیم نیز موجب تسهیل فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام فرودست می‌شود. در سلول‌های B، ایزوفرم غالب PLC، ایزوفرم از $\gamma2$ می‌باشد در حالی‌که در سلول‌های T ایزوفرم $\gamma1$ آنزیم بارز است. $PCL\gamma2$ پس از اتصال به BLNK و فسفوریله‌شدن با Syk و Btk، فعال می‌گردد. همان‌طور که در مبحث انتقال پیام از TCR بیان شد، PLC فعال سبب تجزیه PIP2 غشا به IP3 و DAG در غشای پلاسمایی می‌شود. IP3 سبب رهاشدن کلسیم از ذخایر درون سلولی می‌گردد که این امر باعث افزایش ناگهانی کلسیم سیتوپلاسمی می‌شود و این وضعیت با ورود کلسیم از محیط خارج سلولی نیز تشدید گردد. در حضور کلسیم، DAG برخی از ایزوفرم‌های پروتئین کیناز C (به‌طور عمده $PKC\text{-}\beta$ در سلول‌های B) را فعال می‌کند، که آنزیم اخیر موجب فسفوریله‌شدن بنیان‌های سرین / ترئونین پروتئین‌های بعدی در مسیر انتقال پیام می‌شود.
- فعال شدن **$PKC\text{-}\beta$** در فرودست BCR، در فعال‌سازی $NF\text{-}\kappa B$ در سلول‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن نقش دارد. این روند مشابه آن‌چه در سلول‌های T یا $PKC\text{-}\theta$ (ایزوفرم PKC در سلول‌های T) تحریک می‌گردد، است. مسیر فعال‌شدن $NF\text{-}\kappa B$ فرودست پروتئین کینازهای C در ادامه همین فصل بیان خواهد شد.

این آبشارهای انتقال پیام در نهایت منجر به فعال‌شدن عوامل رونویسی شده و این عوامل سبب بروز ژن‌های مورد نیاز برای پاسخ‌های اجرایی سلول‌های B می‌گردند. برخی از عوامل رونویسی که در سلول‌های B با انتقال پیام از طریق گیرنده آنتی‌ژن فعال می‌شوند عبارتند از: Fos (پس از فعال‌شدن Ras و ERK). JunB (پس از فعال‌شدن Rac و JNK) و $NF\text{-}\kappa B$ (پس از فعال‌شدن Btk، $PLC\text{-}\gamma2$ و $PKC\text{-}\beta$) این عوامل پیش‌تر در مبحث مسیرهای انتقال پیام سلول T توصیف شدند. انواع مختلفی از عوامل رونویسی که در این‌جا بیان نشدند نیز در

1. SH2 domain-containing linker protein of 65 kD
2. B cell linker (BLNK)
3. Phosphotyrosine-binding (PTB) domain-containing enzymes

تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B نقش دارند (بازگشت به فصل ۱۲).

دانسته‌های ما پیرامون مسیرهای انتقال پیام القاشده با آنتی‌ژن در سلول‌های B، همانند سلول‌های T، و ارتباط این مسیرها با پاسخ‌های اجرایی، کامل نیست. در این‌جا بعضی از این مسیرها به‌منظور بیان ویژگی‌های اصلی آن‌ها، بیان شده‌اند، اما دیگر مسیرها نیز احتمال دارد نقش مهمی در فعال‌شدن سلول B داشته باشند. مسیرهای مشابهی با IgM و IgD غشایی بر سطح سلول‌های B مبتدی و IgG، IgA و IgE بر سطح سلول‌های B که روند تعویض ایزوتایپ را طی کرده‌اند، استفاده می‌شوند؛ زیرا همه ایزوتایپ‌های غشایی با مولکول‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ در ارتباط هستند.

کاهش انتقال پیام از گیرنده ایمنی

فعال‌شدن لنفوسیت‌ها باید به‌طور دقیق محدود به پاسخ‌های ایمنی بر ضد میکروب‌ها باشد تا بدین طریق از روند «تخریب مجاور» بافت‌های میزبان جلوگیری به‌عمل آید. افزون بر این سیستم ایمنی به سازوکارهایی نیاز دارد که از واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری نماید. زیست‌شناسی این سازوکارها در فصل‌های بعد به‌ویژه فصل ۱۵ شرح داده می‌شوند. کاهش و تضعیف انتقال پیام برای جلوگیری از التهاب و تکثیر غیرکنترل‌شونده، ضروری می‌باشد. در ادامه سازوکارهای بیوشیمیایی که برای محدود ساختن و خاتمه فعالیت لنفوسیت به‌کار گرفته می‌شوند، بیان خواهند شد.

به‌طور عمده انتقال پیام مهارکننده در لنفوسیت‌ها با گیرنده‌های مهاری و هم‌چنین از آنزیم‌هایی به نام E3 یوبیکوئیتین لیگازها[1]، که مولکول‌های انتقال پیام خاصی را برای تخریب نشانه‌گذاری می‌نمایند، انجام می‌شود. گیرنده‌های مهاری به‌طور معمول فسفاتازهایی را که کارکردی مخالف وقایع انتقال پیام القایی با گیرنده‌های آنتی‌ژنی دارند، فراخوانده و فعال می‌سازند (شکل ۲۱-۷). پاسخ‌های اجرایی همه سلول‌ها از طریق تعادل بین پیام‌های تحریکی و مهاری کنترل می‌شوند. ابتدا براساس یک نگرش ماشینی کلی، چگونگی کارکرد احتمالی گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B توصیف خواهند شد. سپس چگونگی کاهش انتقال پیام در لنفوسیت‌ها با E3 یوبیکوئیتین لیگازها مورد بحث قرار می‌گیرد. ارتباط زیست‌شناختی کاهش یا تضعیف انتقال پیام از مسیر گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B به ترتیب در فصول چهارم، نهم و دوازدهم تشریح خواهد شد.

گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های B و سلول‌های T

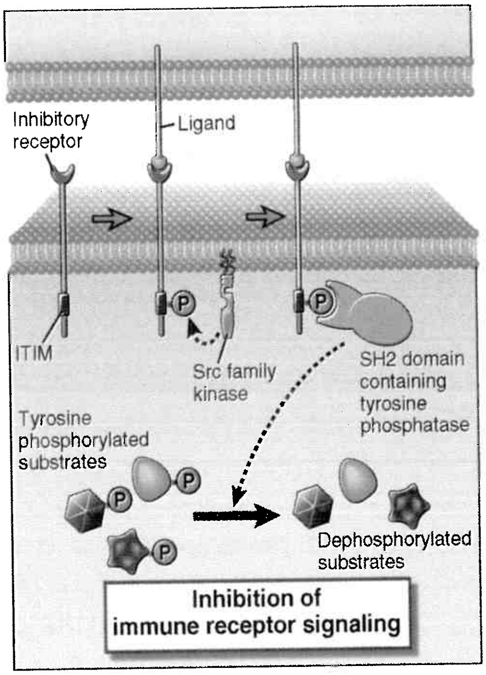
بیش‌تر گیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی، اما نه همه آن‌ها، دارای الگوهای ITIM واقع در قسمت سیتوزولی هستند که می‌توانند فسفاتازهای حاوی دمین SH2 را فراخوانند. این امر موجب تضعیف روند انتقال پیام به روشی که اغلب مشابه است، می‌شود (بازگشت به شکل ۲۱-۷). گیرنده‌های مهاری نقشی کلیدی در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B و هم‌چنین دیگر سلول‌های ایمنی ذاتی، دارند.

در سلول‌های NK انسان، گیرنده‌های مهاری اصلی را به‌طور کلی می‌توان به سه گروه تقسیم نمود: KIRها یا گیرنده‌های کشندگی شبه‌ایمونوگلوبولینی[2] (بازگشت به فصل ۴)، پروتئین‌های خانواده ILT (رونوشت شبه ایمونوگلوبولینی[3]) که مرتبط با KIRها هستند و لکتین‌های نوع C، که یک عضو اصلی آن هترودایمری متشکل از لکتین نوع C (NKG_2A) و CD94 است. این نوع گیرنده‌های مهاری انحصاری سلول‌های NK نیستند و می‌توان آن‌ها را در سطح برخی از سلول‌های T فعال‌شده نیز مشاهده نمود. KIRها دارای دمین‌های ایمونوگلوبولینی خارج‌سلولی بوده که می‌تواند مولکول‌های HLA کلاس I را شناسایی نمایند. دایمر CD94/NKG2A به مولکول MHC کلاس I غیر معمولی به نام HLA-E متصل می‌شود و زنجیره NKG2A این دایمر دارای الگوهای ITIM سیتوزولی است.

بنیان‌های تیروزین الگوهای ITIM گیرنده‌های مهاری می‌توانند با کینازهای خانواده Src مرتبط با فعال‌سازی لنفوسیت‌ها، که بیش‌تر بیان شد، فسفوریله شوند. پیامد این

---

1. E3 ubiquitin ligases
2. Killer g-like receptors
3. Ig-like transcript



شکل ۲۱-۷. انتقال پیام مهاری در لنفوسیت‌ها. نمای شماتیک از گیرنده مهاری بادمین متصل‌شونده به لیگاند خارج سلولی و الگوی ITIM سیتوزولی، اتصال لیگاند به گیرنده موجب فسفوریله‌شدن تیروزین ITIM با کیناز خانواده Src می‌شود. این امر با فراخوانی تیروزین فسفاتازهای حاوی دمین SH2 دنبال شده که می‌توانند انتقال پیام از گیرنده ایمنی را تضعیف یا کاهش دهند.

امر فراخوانی تیروزین فسفاتازهای واجد دمین SH2 مانند SHP-1 و SHP-2 و همچنین نوعی اینوزیتول فسفاتاز واجد دمین SH2 به نام SHIP، می‌باشد. SHP-1 و SHP-2 موجب تضعیف انتقال پیام ناشی از تیروزین کیناز از گیرنده‌های فعال‌کننده سلول‌های NK و از BCR و TCR به ترتیب در سلول‌های B و T، می‌شوند. SHIP گروه‌های فسفات را از PIP3 بر می‌دارند و بنابراین باعث مهار فعالیت کیناز -PIP3 در لنفوسیت‌ها، سلول‌های NK و سلول‌های ایمنی ذاتی می‌گردد.

نمونه‌ای بارز از گیرنده‌های مهاری خانواده CD28، یعنی CTLA-4 (یا به نام CD152)، متعاقب بارزشدن در سطح سلول‌های T فعال‌شده، پاسخ‌های این سلول‌ها را مهار می‌کند. مولکول‌های CTLA-4 برای اتصال به پروتئین‌های B7 دارای میل پیوندی بیش‌تری در مقایسه با CD28 است. CTLA-4 در حفظ حالت بی‌پاسخی (تحمل) به آنتی‌ژن‌های خودی نقش دارد که این موضوع در فصل پانزدهم بیان خواهد شد. گیرنده مهاری دیگر از خانواده CD28، موسوم به PD-1 (مرگ برنامه‌ریزی شده ۱[1]) است که این گیرنده نیز در فصل پانزدهم توصیف می‌شود. مولکول CTLA-4 دارای الگوی واجد تیروزین در دنباله سیتوپلاسمی خود بوده که احتمال دارد مهارکننده باشد. مولکول PD-1 دارای الگوهای ITIM و ITSM سیتوزولی بوده و دنباله سیتوپلاسمی آن نقش مهمی در آغاز روند پیام‌های مهاری دارد. گیرنده‌های مهاری کلیدی در سلول‌های B شامل FcγRIIB و CD22/Siglec-2 می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۲). FcγRIIB نوعی تضعیف‌کننده یا کاهش‌دهنده انتقال پیام در سلول‌های B فعال‌شده، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها است و از طریق دمین‌های ایمونوگلوبولینی خارج سلولی خود به کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgG متصل شود. این گیرنده در ابتدا SHIP را فراخوانده و کارکردی مخالف پیام‌دهی کیناز -PI3 خواهد داشت. گیرنده FcγRIIB فعال‌شدن سلول B را در پاسخ ایمنی هومورال تعدیل می‌نماید که این مبحث به تفصیل در فصل دوازدهم بحث شده است.

E3 یوبیکوئیتین لیگازها و تخریب پروتئین‌های انتقال پیام

یکی از راه‌های اصلی تخریب پروتئین‌های سیتوزولی و هسته‌ای، اتصال کووالان بنیان‌های یوبیکوئیتین به پروتئین‌های مزبور است. اگرچه یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌ها اغلب همراه با تخریب این پروتئین‌ها در پروتئازوم‌ها می‌باشد، ولی پروتئین‌ها به روش‌های مختلف یوبیکوئیتینه می‌شوند که هر کدام از این روش‌ها کارکرد بسیار متفاوتی خواهند داشت. در مبحث انتقال پیام، انواع مختلف یوبیکوئیتینه‌شدن از یک‌طرف، واسطه ضعیف‌شدن و کاهش پیام بوده و از طرف دیگر، می‌توانند موجب ایجاد پیام شود.

1. Programmed death 1

یوبیکوئیتینه‌شدن به‌طور مختصر در فصل ششم در مبحث پردازش و عرضه آنتی‌ژن همراه با MHC کلاس I بیان گردید. یوبیکوئیتین پروتئینی ۷۶ اسیدآمینه‌ای است که از طریق روشی وابسته به ATP با آنزیم E3 «حمل» گردیده و به بنیان‌های لیزین در سوبستراهای اختصاصی که مورد شناسایی E3 یوبیکوئیتین لیگازها قرار می‌گیرند، منتقل می‌شود. در بسیاری از موارد پس از آن که پایانه کربوکسیلی گروه یوبیکوئیتین به‌طور کووالان به بنیان لیزین پروتئین هدف متصل شد، انتهای پایانه کربوکسیلی گروه‌های یوبیکوئیتین بعدی ممکن است به‌طور کووالان به بنیان‌های لیزین یوبیکوئیتین قبلی متصل گردیده و زنجیره پلی‌یوبیکوتیئتین شکل گیرد. شکل هندسی زنجیره پلی‌یوبیکوئیتین وابسته به اینکه کدام بنیان لیزین در مولکول یوبیکوئیتین جدید در زنجیره، جایگاهی برای اتصال کووالان مولکول یوبیکوتیئتین بعدی قرارگیرد. بسیار متفاوت است، شکل زنجیره یوبیکوئیتین برای کارکرد آن اهمیت ویژه‌ای دارد. اگر لیزین در موقعیت ۴۸ از اولین گروه یوبیکوئیتین، اتصال ایزوپپتید با پایانه کربوکسیلی یوبیکوئیتین بعدی و به‌همین صورت برای یوبیکوئیتین‌های دیگر برقرار نماید، زنجیره یوبیکوئیتین نوع لیزین -۴۸[1] ایجاد می‌شود که با سرپوش پروتئازوم شناسایی می‌شود. برخی از E3 لیگازها نوع دیگری از زنجیره‌های پلی‌یوبیکوئیتین تولید می‌کنند که زنجیره نوع لیزین -۶۳[2] نامیده می‌شود. این زنجیره به‌جای نشان‌دارکردن پروتئین‌ها برای تخریب، ساختاری برای نگاه‌داشتن پروتئین‌های یوبیکوئیتینه در پروتئین‌های خاص دیگر ایجاد می‌کند. این نوع یوبیکوئیتینه‌شدن در مسیر انتقال پیام NF-κB، که در ادامه بیان می‌شود، حایز اهمیت است. در برخی از فعالیت‌ها، مانند نشان‌دا کردن پروتئین‌های غشایی برای تخریب در لیزوزوم‌ها، نه در پروتئازوم‌ها، احتمال دارد فقط یک گروه یوبیکوئیتین برای اتصال به پروتئین هدف مورد نیاز باشد.

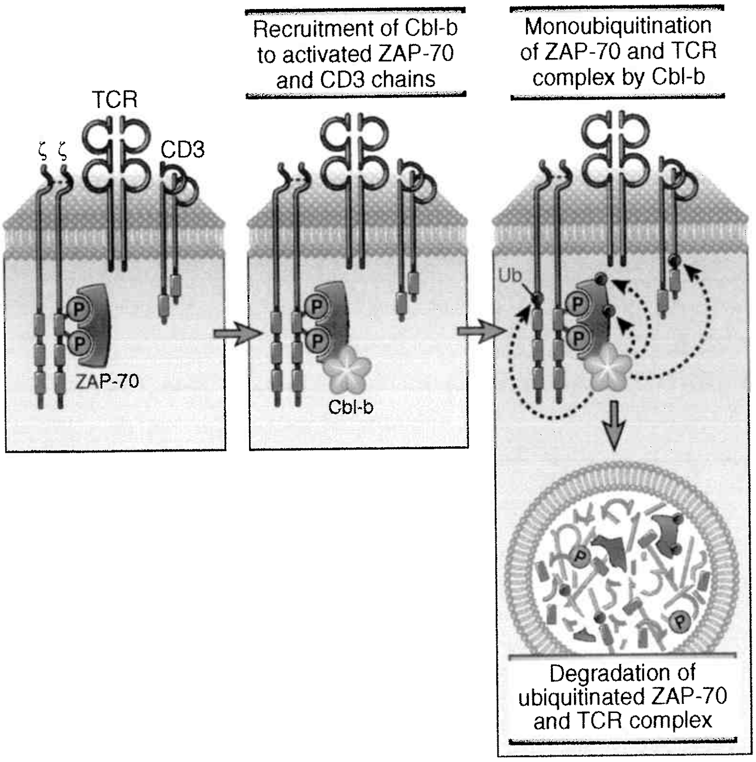
چندین E3 لیگاز در سلول‌های T شناسایی شده است. برخی از این E3 لیگازها در روند انتقال پیام و بعضی دیگردر روند کاهش یا تضعیف انتقال پیام نقش دارند. نمونه شناخته‌شده E3 لیگاز درگیر در پاسخ‌های سلول T، Cbl-b بوده هر چند که لیگازهای دیگری نیز کارکردی مشابه Cbl-b دارند. فراخوانی Cbl-b به مجموعه TCR و ارتباط آن با پروتئین‌های سازواگر به منویوبیکوئیتینه شدن، اندوسیتوز و تخریب مجموعه TCR در لیزوزوم منتهی می‌شود. این رویداد احتمال دارد سازوکاری برای کاهش یا تضعیف روند انتقال پیام از TCR باشد (شکل ۲۲-۷). پیام‌های حاصل از CD28 فعالیت مهارکنندگی Cbl-b را متوقف نموده که این روند سازوکاری است که در آن گیرنده تحریکی کمکی موجب افزایش و تقویت پیام‌های TCR می‌گردد. در موش‌هایی حذف ژن شده فاقد Cbl-b، سلول T حتی بدون تحریک کمکی به‌واسطه CD28 به آنتی‌ژن پاسخ داده و مقادیر غیرطبیعی IL-2 تولید می‌کند. این موش‌ها دچار خودایمنی می‌شود که این حالت پیامد، فعال‌شدن افزایش یافته سلول‌های T در آن‌ها می‌باشد.

گیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال پیام

سایتوکاین‌ها، «مولکول‌های پیام‌بر» ترشحی سیستم ایمنی، در فصل‌های پیشین معرفی شدند و در سراسر کتاب نیز از آن‌ها گفته خواهد شد. اکنون در این‌جا گیرنده‌های سایتوکاین‌ها و سازوکارهای انتقال پیام از این گیرنده‌ها شرح داده خواهد شد.

همه گیرنده‌های سایتوکاینی از یک یا چند زنجیره پروتئین درون غشایی تشکیل شده‌اندکه قسمت خارج سلولی آن‌ها مسئول اتصال به سایتوکاین و قسمت سیتوپلاسمی مسئول آغاز مسیر درون سلولی انتقال پیام است. برای بیش‌تر گیرنده‌های سایتوکاینی، فعال شدن مسیرهای انتقال پیام بعد از اشغال گیرنده با لیگاند اختصاصی، درهم تنیده‌شدن گیرنده‌ها و نزدیک‌شدن بخش سیتوپلاسمی دو یا چند گیرنده، صورت می‌گیرد. بدین شکل فعالیت نوع منحصر به فردی از تیروزین کینازهای غیرگیرنده القا می‌شود. در مورد خانواده گیرنده TNF از گیرنده‌های سایتوکاینی، به نظر ترایمرهای (واحدهای سه‌تایی) ایجاد شده از گیرنده، پس از اتصال به لیگاندهای ترایمری (سه واحدی) دچار تغییرات فضایی می‌گردند.

1. Lysine-48 type ubiquitin chain
2. Lysine-63 type of chain



شکل ۲۲-۷. نقش یوبیکوئیتین لیگاز Cbl-b در پایان دادن به پاسخ‌های سلول T. Cbl-b به مجموعه TCR فراخوانده شده و در مکان اخیر مونویوبیکوئیتینه شدن CD3، ZAP-70 و دیگر پروتئین‌های مجموعه TCR را تسهیل می‌کند. این پروتئین‌ها در نهایت به‌طور پروتئولیتیک در لیزوزوم‌ها و دیگر اندامک‌ها (نشان داده نشده است) تجزیه می‌شوند.

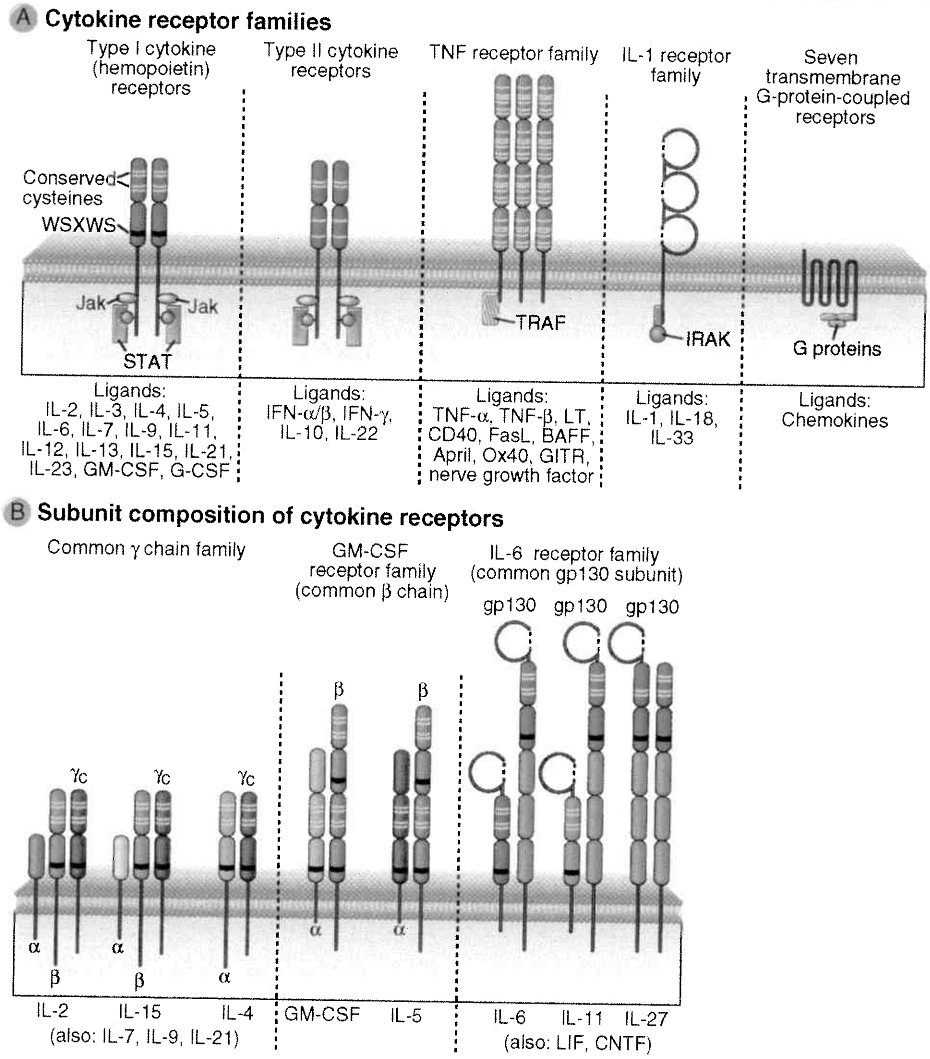
انواع گیرنده‌های سایتوکاینی

رایج‌ترین دسته‌بندی برای گیرنده‌های سایتوکاین‌ها، گروه‌بندی آنها براساس شباهت ساختمانی دمین‌های خارج سلولی و سازوکارهای مشترک درون سلولی انتقال پیام می‌باشد (شکل ۲۳-۷). سازوکارهای پیام‌رسانی توسط خانواده‌های جداگانه سایتوکاین استفاده می‌شوند، در بخش‌های زیر لحاظ شده‌اند.

گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I (خانواده گیرنده اینترفرون)

گیرنده‌های نوع I شبیه به‌صورت دایمر (دو واحدی) یا ترایمر (سه واحدی) بوده و به‌طور معمول از زنجیره‌های متصل شونده به لیگاند منحصر به فرد و یک یا بیش‌تر زنجیره انتقال‌دهنده پیام تشکیل شده‌اند. این زنجیره‌ها اغلب در گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف مشترک می‌باشد. زنجیره‌های مزبور دارای یک یا دو دمین بوده و حاوی دو جفت بنیان حفاظت شده سیستئینی و یک توالی نزدیک به غشا دارای تریپتوفان ـ سرین -X- تریپتوفان ـ سرین (WSXWS) می‌باشند؛ حرف X هر اسیدآمینه‌ای می‌تواند باشد (شکل ۲۳A-۷). ساختارهای ثابت گیرنده‌ها که به سایتوکاین‌ها متصل می‌شوند، دارای چهار رشته مارپیچ آلفا بوده و سایتوکاین‌های نوع یک خوانده می‌شوند. اما اختصاصی بودن گیرنده‌ها برای هر سایتوکاین خاص مربوط به اسیدآمینه‌هایی می‌شود که در گیرنده‌های مختلف با هم تفاوت دارند. این خانواده از گیرنده‌های سایتوکاینی را می‌توان براساس شباهت‌های ساختاری با پلی‌پپتیدی انتقال پیامی که استفاده می‌کنند، به زیرگروه‌های مختلفی تقسیم نمود (شکل ۲۳B-۷). گروهی از این گیرنده‌ها دارای قسمت انتقال پیام به نام زنجیره گامای مشترک[1] (CD132) می‌باشند. در این گروه، گیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 قرار دارند. زیرگروه متمایزی از گیرنده‌های نوع I شامل گیرنده‌هایی هستند که

1. Common γ chain



شکل ۲۳-۷. ساختار گیرنده‌های سایتوکاینی. A. گیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف براساس ساختارهای دمینی ثابت خارج سلولی و سازوکارهای انتقال پیام به چند خانواده دسته‌بندی می‌شوند. سایتوکاین‌ها و لیگاندهای دیگری که به هر گروه از این خانواده‌های گیرنده سایتوکاینی متصل می‌شوند، پایین شکل‌ها فهرست شده‌اند. WSXWS، تریپتوفان ـ سرین -X- تریپتوفان ـ سرین. B. برخی از گروه‌های سایتوکاینی دارای زنجیره‌های همسان و مشابه مشترکی هستند. مثال‌هایی انتخابی از گیرنده‌های سایتوکاینی در هر گروه نشان داده شده‌اند.

دارای زیرواحد زنجیره بتای مشترک[1] (CD131) هستند. این زیرگروه شامل گیرنده‌هایی برای سایتوکاین‌های IL-3، IL-5 و GM-CSF می‌باشند. زیر گروه دیگری از گیرنده‌ها از قسمت انتقال پیام gp130 استفاده نموده و شامل گیرنده‌هایی برای سایتوکاین‌های IL-6، IL-11 و IL-27 هستند. همه انواع گیرنده‌های نوع I از مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT استفاده می‌نمایند.

1. Common β chain

گیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (خانواده گیرنده اینترفرون)

گیرنده‌های نوع II شبیه به گیرنده‌های نوع I می‌باشند، زیرا این گیرنده‌ها نیز واجد دمین خارج سلولی با سیستئین‌های حفاظت شده هستند، هر چند که در گیرنده‌های نوع II الگوی WSXWS وجود ندارد. این گیرنده‌ها از یک زنجیره پلی‌پپتیدی متصل‌شونده به لیگاند و یک زنجیره انتقال پیام تشکیل شده‌اند. همه گیرنده‌های سایتوکاینی نوع II مانند گیرنده‌های نوع I، از مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT، استفاده می‌کنند. این خانواده شامل گیرنده‌های اینترفرون نوع I و II و هم‌چنین سایتوکاین‌های IL-10، IL-20 و IL-22 می‌باشند.

خانواده گیرنده TNF (TNFR)

گیرنده‌های خانواده TNF، گروهی از یک خانواده بزرگ ترایمری (بعضی از آن‌ها گیرنده‌های سایتوکاینی نمی‌باشند) با دمین‌های ثابت خارج سلولی غنی از سیستئین می‌باشند. هم‌چنین این گیرنده‌ها سازوکارهای انتقال پیام درون سلولی مشترکی دارند که بروز ژن را تحریک نموده و یا در بعضی موارد آپوپتوز را القا می‌نمایند. برخی از گیرنده‌های مهم این خانواده، (اغلب آن‌ها در فصل‌های دیگر در مباحث مربوط به ویژگی‌های زیست‌شناختی آن‌ها توصیف شده‌اند)، شامل گیرنده‌های TNF یعنی TNFRI و TNFRII، پروتئین CD40، Fas، گیرنده لنفوتوکسین و خانواده گیرنده BAFF می‌باشد. لیگاندهای این گیرنده‌ها نیز ترایمر (سه واحدی) هستند. برخی از این لیگاندها متصل به غشا بوده در حالی که بعضی دیگر محلول می‌باشند.

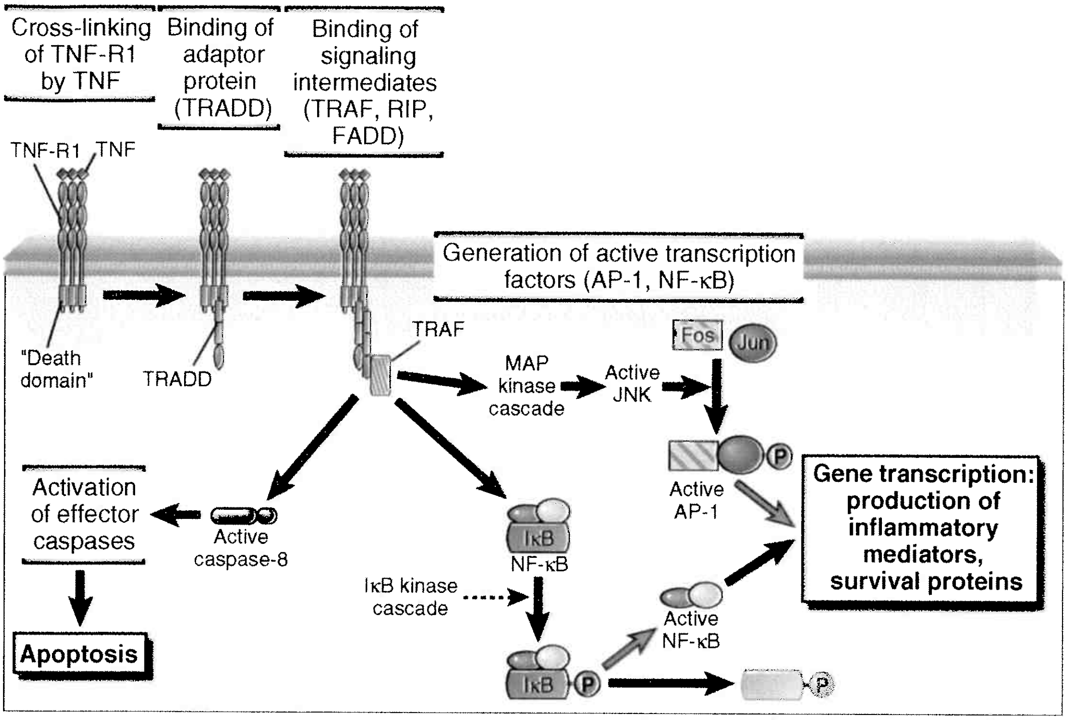
اتصال لیگاندها به گیرنده‌های سه واحدی به‌طور معمول موجب تغییر شکل فضایی و فراخوانی پروتئین‌های سازواگر به مجموعه گیرنده می‌شود. پروتئین‌های سازواگر عامل فراوانی آنزیم‌هایی مانند F3 یوبیکوئیتین لیگاز و پروتئین کینازها می‌شوند. E3 یوبیکوئیتین لیگازها واسطه پلی‌یوبیکوئیتینه شدن غیرتخریب‌کننده بوده و پروتئین کینازها مسیر انتقال پیام فرودست را آغاز می‌کنند. در مورد گیرنده TNF که در شکل ۲۴-۷ ترسیم شده است، گیرنده باعث فراخوانی پروتئین سازواگر TRADD (دمین مرگ مرتبط با گیرنده TNF[1]) می‌گردد. TRADD موجب فراخوانی پروتئین‌هایی به نام TRAF (عوامل مرتبط با گیرنده TNF[2]) شود. TRAFها دارای نوع خاصی از فعالیت E3 لیگاز بوده که در بخش انتقال پیام NF-κB مورد بحث قرار می‌گیرد. گیرنده TNF نوع I (دو نوع گیرنده متفاوت برای TNF وجود دارد) و Fas (CD95) نیز سبب فراخوانی پروتئین‌های سازواگر می‌شوند که این پروتئین‌ها فعال‌شدن کاسپاز ۸- را القا می‌نمایند. پس این گیرنده در بعضی از سلول‌ها می‌توانند آپوپتوز را القا کنند.

خانواده IL-1

گیرنده‌های این خانواده، دارای یک توالی سیتوزولی ثابت به نام دمین شبه IL-1 (Toll)[3] (TIR) می‌باشند و از مسیرهای انتقال پیام مشابهی استفاده می‌کنند که رونویسی ژن جدیدی را القا می‌نمایند. انتقال پیام از گیرنده شبه Toll (TIR) در فصل چهارم مورد بحث قرار گرفت. به‌طور خلاصه، درگیرشدن IL-1R یا TLRها (اتصال لیگاند به این گیرنده‌ها) موجب دو واحدی‌شدن گیرنده و فراخوانی یک یا بیش‌تر از چهار سازواگر حاوی دمین TIR به دمین TIR دنباله سیتوپلاسمی گیرنده می‌شود. سازواگر باعث اتصال TLRها به اعضای مختلف خانواده IRAK (کیناز مرتبط با IL-1R[4]) می‌گردند. IRAKها سازواگرها را به TRAF6 اتصال می‌دهند. TRAF6 نوعی E3 یوبیکوئیتین لیگاز است که برای فعال‌شدن NF-κB مورد نیاز است. مسیرهای دیگری که با انتقال پیام از TLR فعال می‌شوند شامل فعال‌شدن MAP کیناز و فسفوریلاسیون IRF3 و IRF7 (القاکننده‌های رونویسی از اینترفرون‌های نوع I)، می‌باشند. دیدگاه اخیر درمورد انتقال پیام از TLR در مبحث حالت ضدویروسی در فصل ۴ بیان شده است. مولکول‌های سازواگر گوناگونی یا TLRها را به مسیر پیام‌رسانی NF-κB مرتبط ساخته و موجب فعال‌شدن کیناز MAP می‌شوند و یا موجب فعال‌شدن دیررس NF-kB و IRF3 می‌گردند. سازوکارهای مرتبط با انتقال پیام از IL-1R/TLR و فعال‌شدن NF-κB در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

---

1. TNF receptor-associated death domain (TRADD)
2. TNF receptor associated factors (TRAF)
3. Toll-like/IL-1 receptor (TIR) demain
4. IL-1R-associated kinase (IRAK)



شکل ۲۴-۷. انتقال پیام از گیرنده TNF می‌تواند موجب فعال‌شدن NF-κB و MAP کیناز یا القای مرگ در اثر آپوپتوز شود. اتصال لیگاند به گیرنده TNF نوع I باعث فراخوانی پروتئین سازواگری به نام TRADD می‌شود. TRADD می‌تواند مولکول‌های TRAF (E3 یوبیکوئیتین لیگاز) و کیناز RIP1 را فعال نماید. پیامدهای بعدی شامل فعال‌شدن مسیر NF-κB و مسیر INKMAP کیناز یا القای مرگ در اثر آپوپتوز خواهد بود.

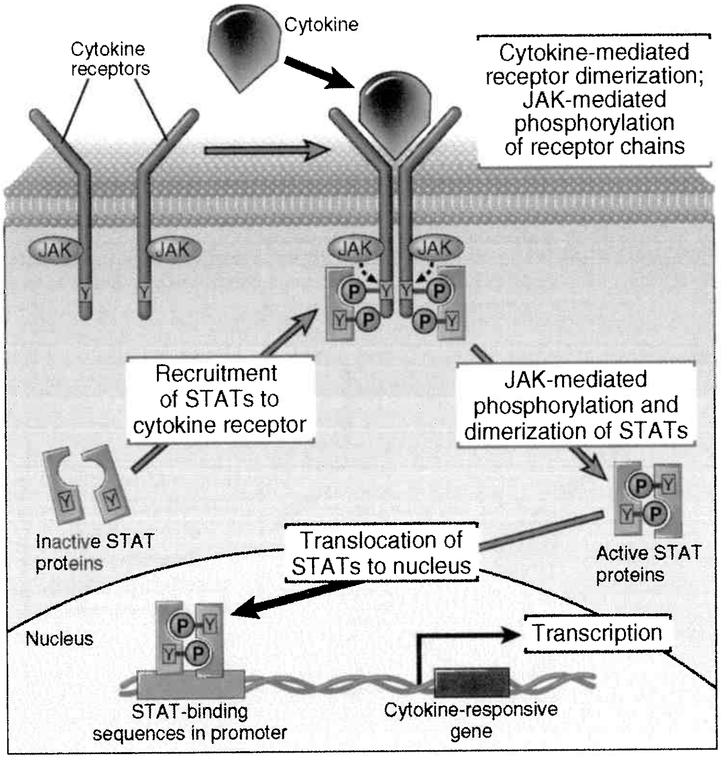
انتقال پیام JAK-STAT

گیرنده‌های سایتوکاینی خانواده‌های گیرنده‌های نوع I و II از مسیرهای انتقال پیامی استفاده می‌کنند که در آن‌ها تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای به نام کینازهای جانوس یا JAKها[1] و عوامل رونویسی به نام انتقال‌دهنده‌های پیام و فعال‌کننده‌های رونویسی[2] (STATS) نقش دارند. کشف مسیرهای JAK-STAT با بررسی بیوشیمیایی و ژنتیکی انتقال پیام اینترفرون (IFN) امکان‌پذیر گردید. چهار کیناز جانوس (JAK-1 تا JAK-3 و TYK2) و هفت STAT (STAT-1 تا STAT-4، STAT-5a، STAT-5b و STAT-6) وجود دارد.

امروزه سیر وقایع در مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT به خوبی توصیف شده‌اند (شکل ۲۵-۷).

آنزیم‌های JAK غیرفعال به‌طور غیرکووالان به دمین‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II متصل هستند. هنگامی که در اثر اتصال یک مولکول سایتوکاین دو مولکول گیرنده فعال می‌شوند و بنیان‌های تیروزین را در پروتئین‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های مجتمع‌شده فسفوریله می‌کنند. برخی از بنیان‌های فسفوتیروزین این گیرنده‌ها با دمین‌های همسان (هومولوژی) Src دو (SH2) متصل به پروتئین‌های مونومر STAT سیتوزولی، شناسایی می‌شوند. سپس پروتئین‌های STAT به نزدکی JAKها می‌آیند و با کینازهای مرتبط با گیرنده، فسفوریله می‌گردند.

1. Signal Transducers and Activating of Transcription
2. Janus kinases



شکل ۲۵-۷. سایتوکاین‌های القاکننده انتقال پیام از JAK-STAT هستند. اتصال لیگاند به گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II سبب فعال‌شدن تیروزین کیناز JAK فسفوریه‌شدن دنباله گیرنده و فراخوانی فعال‌کننده رونویسی دارای دمین (STAT) SH2 به گیرنده می‌شود. STAT فراخوانده شده با JAK فسفوریله شده و پس از دایمر شدن وارد هسته می‌گردد. در درون هسته STAT دایمر شده موجب بروز ژن‌های هدف سایتوکاینی می‌شود.

دمین SH2 پروتئین STAT به بنیان‌های فسفوتیروزین پروتئین‌های STAT مجاور متصل می‌شود. دایمرهای STAT ایجاد شده به هسته مهاجرت می‌کنند. در آن‌جا به توالی‌های DNA اختصاصی در راه‌انداز ژن‌های پاسخ‌دهنده به سایتوکاین متصل می‌شوند و رونویسی از ژن را فعال می‌نمایند.

یک پرسش جالب توجه آن است که چه چیزی تعیین‌کننده ویژگی پاسخ‌ها به سایتوکاین‌های مختلف است، در حالی که تعداد JAKها و STATهای مورد استفاده در گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف محدود می‌باشد. پاسخ احتمالی آن است که توالی‌های اسیدآمینه منحصر به فرد در گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف، داربستی برای اتصال اختصاصی و در نتیجه فعالیت اختصاصی مجموعه مختلف JAKها و STATها به‌وجود می‌آورند. دمین‌های SH2 پروتئین‌های STAT مختلف به‌طور انتخابی به بنیان‌های فسفوتیروزین و نواحی مجاور آن‌ها درگیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف متصل می‌شوند. این حالت تا حدود زیادی مسئول فعال‌شدن STATهای خاص با گیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف و در نتیجه، اختصاصی بودن انتقال پیام سایتوکاین است. برخی از گیرنده سایتوکاینی نوع یک و دو، هترودایمرهایی از دو زنجیره پلی‌پپتیدی مختلف می‌باشند. هر کدام از این زنجیره‌ها به مولکول JAK خاصی متصل می‌شوند. افزون بر این، احتمال دارد که دو مولکول STAT مختلف به‌دنبال فسفوریلاسیون به یکدیگر متصل شوند. بنابراین، بدین طریق تنوع ترکیبی قابل توجهی در پیام‌رسانی وجود دارد که ناشی از تعداد محدودی پروتئین JAK و STAT می‌باشد.

چندین JAK و STAT با بیماری‌های انسانی در ارتباط می‌باشند و به‌عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته می‌شوند. زیرگروه اعضای خانواده گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I که از زنجیره گامای مشترک (CD132، بازگشت به شکل ۲۳B-۷) استفاده می‌کنند همگی از کیناز JAK3 برای پیام‌رسانی بهره می‌گیرند. JAK3 تنها JAK کینازی است که همه جایی بیان نمی‌شود و به‌طور گسترده‌ای محدود به

سلول‌های ایمنی بوده و تنها با گیرنده‌هایی فعال می‌شود که دارای زنجیره گامای مشترک در ساختمانشان می‌باشد. همچنانکه در فصل ۲۱ بحث خواهد شد، زنجیره گامای مشترک (γ_c) با یک ژن مرتبط با کروموزوم X رمز می‌شود و جهش‌ها در این ژن موجب بیماری نقص ایمنی مرکب شدید (X-SCID) می‌گردد. جهش‌های اتوزوم مغلوب در ژن رمزکننده JAK3 نیز چنین فنوتایپ مشابهی را ایجاد می‌کند. گیرنده‌های نوع I مربوط به خانواده IL-6 (بازگشت به شکل ۲۳B-۷) از JAK2 برای فعال‌کردن STAT3 بهره می‌گیرند. تعدادی از دیگر سایتوکاین‌ها نیز STAT3 را فعال می‌کنند. همچنانکه در فصل ۴ و ۱۰ گفته شده است، پیام‌رسانی IL-6 با التهاب ناشی از ایمنی ذاتی و نیز ایجاد پاسخ‌های T_H17 همکاری دارد. جهش‌های منفی غالب هتروزیگوت در STAT3 می‌توانند یکی از دلایل سندرم افزایش IgE و همچنین سندرم جاب می‌گردد که یک نقص ایمنی همراه با نقص در پاسخ‌های T_H17 می‌باشد (بازگشت به فصل ۲۱). جهش‌های فعال‌کننده STAT3 ویژگی بارز لوسمی‌های لنفوسیتی با گرانول‌های بزرگ می‌باشد که تکثیر سلول‌های NK و سلول‌های $CD8^+$ T را باعث می‌گردد. در کل، جهش‌های کاهش کارکرد ژرم‌لاین (رده زاینده) در JAKها و STATهای خاص با سندرم‌های نقایص اولیه ایمنی همراه می‌باشند و جهش‌های پیگیری (سوماتیک) فعال‌کننده در STATها با بدخیمی‌هایی در میزبان همراه هستند. آنتاگونیست‌های JAK برای درمان برخی لوسمی‌ها که در این مسیر دچار جهش شده‌اند، به‌کار می‌رود و به‌تازگی برای بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید نیز به‌کار رفته‌اند.

سایتوکاین‌ها، مسیرهای انتقال پیام و عوامل رونویسی دیگری به‌جز STATها را نیز فعال می‌کنند. به‌عنوان مثال، زنجیره βگیرنده IL-2، مسیرهای MAP کیناز وابسته به Ras را در رونویسی از ژن و تحریک رشد نقش دارند، فعال می‌کند. دیگر گیرنده‌های سایتوکاینی ممکن است به‌طور مشابه، دیگر مسیرهای ارسال پیام را هم‌گام با مسیرهای JAK-STAT به‌منظور برانگیختن پاسخ‌های زیست‌شناختی به سایتوکاین‌ها، فعال کنند.

چندین سازوکار برای تنظیم منفی مسیرهای JAK-STAT شناسایی شده‌اند. پروتئین‌هایی به‌نام سرکوب‌گرهای انتقال پیام سایتوکاین[1] (SOCS) وجود داشته که آن‌ها را می‌توان از طریق حضور یک دمین SH2 و یک ناحیه حفاظت‌شده ۴۰ اسیدآمینه‌ای در انتهای کربوکسیلی به نام جعبه SOCS[2] به‌عنوان سازواگرهایی برای فعالیت E3 لیگاز چند واحدی عمل می‌نمایند. آن‌ها می‌توانند به STATها و JAKهای فعال‌شده متصل شوند. E3 لیگاز مرتبط با آن‌ها می‌تواند JAKها و STATها را یوبیکوئیتینه نموده و آن‌ها را برای تخریب شدن در پروتئازوم آماده کند. سطح پروتئین‌های SOCS می‌تواند از طریق لیگاندهای TLR، خود سایتوکاین‌ها و محرک‌های دیگر تنظیم شود. به این شکل، SOCS در نقش تنظیم‌کننده با بازخورد منفی برای فعال‌شدن سایتوکاین‌ها عمل می‌کند. مهارکننده‌های دیگر مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT شامل تیروزین فسفاتازهایی مانند SHP-1 و SHP-2 هستند، که مولکول‌های JAK را دِفسفوریله و غیرفعال می‌کنند، خانواده دیگری از پروتئین‌های مهارکننده، موسوم به مهارکننده پروتئینی STAT فعال[3] (PIAS)، در ابتدا به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی STATها شناخته شدند. پروتئین‌های PIAS به STATهای فسفوریله متصل شده و از میان کنش آن‌ها با DNA جلوگیری می‌کنند. اکنون مشخص شده است پروتئین‌های PLAS همچنین با دیگر عوامل رونویسی مرتبط با انتقال پیام سایتوکاین شامل NF-κB و SMADها (عوامل رونویسی فرودست اعضای خانواده گیرنده TGF-β) برهم‌کنش داده و آن‌ها را مهار می‌کنند.

مسیرهای فعال‌شدن NF-κB

NF-κB نوعی عامل رونویسی است که نقش مرکزی در التهاب، فعال‌شدن لنفوسیت، بقای سلول و شکل‌گیری اندام‌های لنفاوی ثانویه دارد. همچنین NF-κB در تکامل لنفوسیت و در بیماری‌زایی بسیاری از سرطان‌ها شامل تومورهای بدخیم با منشأ لنفوسیت‌های فعال‌شده، نقش مهمی دارد. NF-κB از طریق بسیاری از محرک‌های سایتوکاینی و TLR و همچنین با شناسایی آنتی‌ژن فعال

---

1. Suppressors of cytokine signaling
2. SOCS box
3. Protein inhibitors of activated STAT

می‌شود. در اینجا NF-κB به‌عنوان نمونه مهمی از عامل رونویسی با کارکردهای اساسی در ایمنی ذاتی و تطبیقی مورد بحث قرار می‌گیرد.

پنج نوع پروتئین NF-κB وجود دارد. دمینی که در همه پروتئین‌های NF-κB مشترک است. نوعی دمین متصل‌شونده به DNA به‌نام دمین همان Rel[1] است. برای این که عامل رونویسی فعال شود، باید هم به DNA متصل شود و هم دارای دمین فعال‌شدن[2] باشد تا بتواند رونویسی را تسهیل نماید. سه پروتئین NF-κB شامل RelA/p65، RelB و c-Rel دارای هر دو دمین‌های همسان Rel و دمین‌های فعال‌شدن می‌باشند. پروتئین‌های NF-κB2/p52 و NF-κB/p52 واجد یک دمین همسان Rel متصل‌شونده به DNA بوده اما فاقد دمین‌های فعال‌شدن هستند. NF-κB1 به‌طور معمول هترودایمرهای فعالی با RelA/p65 یا با c-Rel تشکیل داده که این هترودایمرها به‌عنوان هترودایمرهای NF-κB «متعارف» در نظر گرفته می‌شوند (شکل ۲۶-۷). هترودایمرهای NF-κB متعارف در سیتوزول به‌صورت متصل به نوعی مهارکننده NF-κB به‌نام IκBα وجود ندارد.

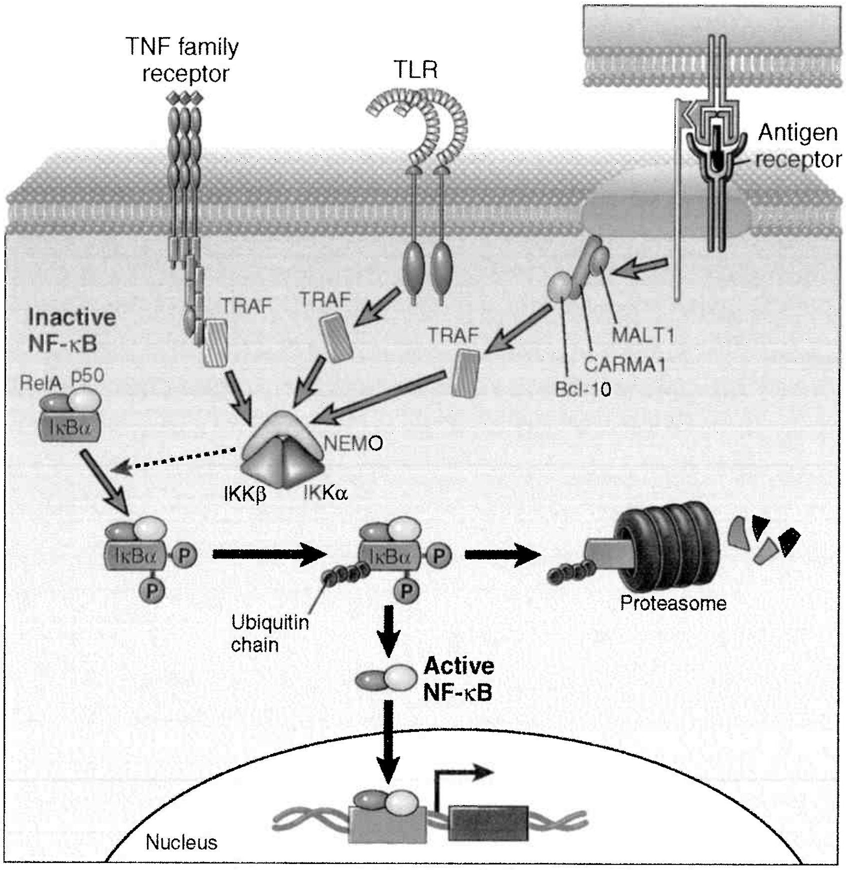
اغلب گیرنده‌هایی که NF-κB را فعال می‌سازند، این مسیر را القا می‌کنند. دو نوع متفاوت از وقایع پلی‌یوبیکوئیتینه‌شدن برای فعال‌شدن NF-κB متعارف مورد نیاز است. در مسیر متفاوت مراحل مشترک کمی که برای همه پیام‌های فرادست وارده به‌کار رود، وجود دارد.

- پیام‌های فرادست به فعال‌شدن نوعی E3 یوبیکوئیتین لیگاز منحصر به فرد منتهی شده که یک زنجیره یوبیکوئیتین نوع لیزین ۶۳- را به پروتئینی به نام NEMO یا IKKγ متصل می‌کند. این پروتئین، زیرواحد غیرکاتالیتیک مجموعه آنزیم ترایمری (سه واحدی) به نام مجموعه کیناز IκB (IKK) است. این مجموعه دارای دو زیرواحد دیگر به نام‌های IKKα و IKKβ است که هر دوی این زیرواحدها توانایی فعال‌ساختن کینازهای سرین / ترئونین را دارند. یوبیکوئیتینه‌شدن NEMO باعث می‌شود IKKβ با کیناز فرادست فعال گردد.
- IKKβ فعال، پروتئین مهارکننده متصل به NF-κB یعنی IκBα را در دو بنیان سرین اختصاصی فسفوریله می‌کند که این امر به یوبیکوئیتینه‌شدن لیزین ـ ۴۸ منتهی می‌شود.
- IκBα پلی‌یوبیکوئیتینه‌شده برای تخریب در پروتئازوم مورد هدف قرار گرفته و هترودایمر NF-κB متعارف پس از رهاشدن وارد هسته می‌گردد.

پیش‌تر بیان شد که چگونه انتقال پیام از TCR و BCR به ترتیب در فعال‌شدن PKC-θ و PKC-β نقش دارند. این PKCها پروتئینی به نام CARMA1 (که با دو پروتئین دیگر به نام‌های Bcl-10 و MALT1 مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهد)، فسفوریله می‌کنند. مجموعه CARMA1/Bcl-10/MALT1 در فعال‌شدن نوعی E3 یوبیکوئیتین لیگاز نوع لیزین ۶۳- به نام TRAF6 نقش دارد. TRAF6 فعال می‌تواند TAK1 را فعال نموده و هم‌چنین یک زنجیره یوبیکوئیتین لیزین ۶۳- را به NEMO بیافزاید. این امر به تسهیل فعال‌شدن IKKβ منتهی می‌گردد. هم‌چنین TLRها و IL-IR مولکول TRAF6 را فعال نموده و روند فعال‌شدن IKK را به جریان می‌اندازند. بسیاری از اعضای خانواده گیرنده TNF شامل گیرنده TNF و CD40، می‌توانند از طریق دیگر پروتئین‌های TRAF مانند TRAF2، TRAF3 و TRAF5 موجب فعال‌شدن مسیر انتقال پیام NF-κB متعارف شوند.

هترودایمرهای NF-κB و RelB نوعی از NF-κB «غیرمتعارف» را ایجاد می‌کنند. این هترودایمرها با مسیر انتقال پیام جداگانه‌ای که برای بیوژنز اعضای لنفوئید و بقای لنفوسیت‌های B مبتدی اهمیت دارد، فعال می‌شوند. دو گیرنده کلیدی که موجب القای مسیر غیرمتعارف یا آلترناتیو NF-κB می‌شوند، LTβR (گیرنده لنفوتوکسین بتا[3]) و BAFFR (گیرنده BAFF[4]) را که دارای همودایمرهای IKKα است، فعال می‌کنند. این روند به یوبیکوئیتینه‌شدن و تخریب بخشی از دایمر NF-κB2-RelB و رهاشدن پروتئین فعال منتهی می‌گردد.

1. Rel homology domain
2. Activation domain
3. Lymphotoxin β receptor
4. BAFF receptor



شکل ۲۶-۷. مسیر متعارف NF-κB. گیرنده‌های آنتی‌ژنی PKC های اختصاصی را فعال نموده که این آنزیم‌ها مجموعه CARMA1/Bcl-10/MALT1 را فعال می‌نمایند. مجموعه فعال‌شده اخیر در القای E3 لیگاز TRAF نقش داشته و این لیگاز می‌تواند NEMO/IKKγ [جزئی از مجموعه کیناز (IKK)] را پلی‌یوبیکوئیتینه نموده و زنجیره‌های یوبیکوئیتین متصل به لیزین ۶۳- ایجاد کند. این امر منجر به فسفوریله‌شدن و فعال‌شدن IKKβ با نوعی کیناز فرادست می‌شود. IKKβ مهارکننده NF-κB را فسفوریله نموده و آن را به‌صورت هدفی برای پلی‌یوبیکوئیتینه‌شدن لیزین ۴۸- و تخریب در پروتئازوم در می‌آورد. تخریب IκBα منجر به ورود شکل فعال NF-κB به درون هسته می‌شود. TLR ها، اعضای خانواده IL-1R و بسیاری از اعضای خانواده گیرنده TNF، اعضای خانواده TRAF را که می‌توانند مسیر NF-κB را به جریان اندازند، فعال می‌نمایند.

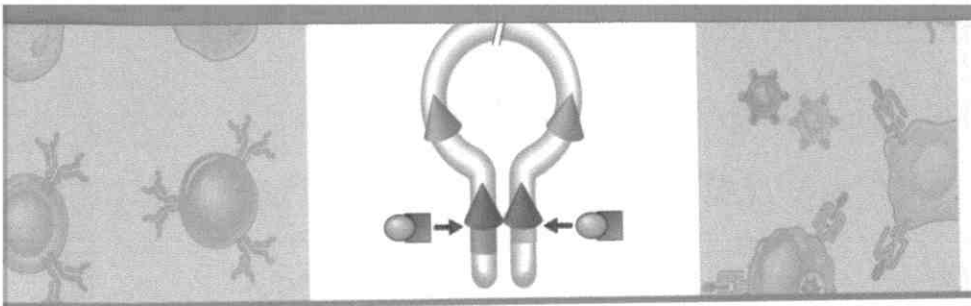
چکیده

- گیرنده‌های انتقال پیام به‌طور معمول در سطح سلول قرار دارند. این گیرنده‌ها آغازگر پیام‌دهی در سیتوزول بوده که با مرحله‌ای در هسته دنبال می‌شود.
- انواع بسیار گوناگونی از گیرنده‌های انتقال پیام مختلف در ایمنی ذاتی و تطبیقی شرکت دارند. مهم‌ترین گروه، گیرنده‌های ایمنی هستند. این گیرنده‌ها متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌ها بوده که تیروزین کینازهای غیرگیرنده، الگوهای ITAM موجود در دنباله سیتوپلاسمی پروتئین‌ها در مجموعه گیرنده را فسفوریله می‌کنند.

- بعضی دیگر از انواع گیرنده‌های مهم در ایمنی‌شناسی عبارتند از: خانواده تیروزین کینازهای گیرنده، گیرنده‌های هسته‌ای، گیرنده‌های سرپنتین جفت‌شده با پروتئین G هترودایمری و گیرنده‌های خانواده Notch.
- گیرنده‌های آنتی‌ژنی آثار بسیار متنوعی دارند که به میل پیوندی و ظرفیت آنتی‌ژن برای فراخوانی تعداد مختلفی از موتیف ITAM ارتباط دارد.
- کمک گیرنده‌هایی مانند CD4 یا CD8 برروی سلول‌های T و نیز CD21 (CR2) برروی سلول‌های B، پیام‌رسانی از گیرنده‌های آنتی‌ژنی را افزایش می‌دهند. کمک گیرنده‌ها به همان مجموعه آنتی‌ژنی که با گیرنده‌های آنتی‌ژنی شناسایی شده است، متصل می‌شوند.
- انتقال پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی با گیرنده‌های مهاری کاهش یا تضعیف می‌شود.
- مجموعه TCR از زنجیره‌های α و β که در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارد و زنجیره‌های انتقال پیام حاوی ITAM یعنی زنجیره‌های γ، δ و ε CD3 و هومودایمر ζ، تشکیل شده است. هر یک از زنجیره‌های CD3 دارای یک ITAM و زنجیره زتا واجد سه الگوی ITAM می‌باشد.
- اتصال لیگاند به TCR موجب فسفوریله‌شدن تیروزین الگوهای ITAM زنجیره‌های CD3 و زتا شده که این روند با کینازهای خانواده Src و فراخوانی ZAP-70 به الگوهای ITAM فسفوریله‌شده صورت می‌گیرد. هریک از دمین‌های SH2 مولکول ZAP-70 به یک تیروزین فسفوریله ITAM اتصال می‌یابد.
- ZAP-70 فعال‌شده موجب فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین پروتئین‌های سازواگر و آنزیم‌های فرودست فراخوانده شده به سیگنالوزوم می‌شود.
- آنزیم‌هایی که واسطه تعویض GTP به‌جای GDP در پروتئین‌های کوچک G یعنی Ras، Rac می‌شوند به آغازشدن مسیرهای MAP کیناز کمک می‌کند. این مسیرها به القا و فعال‌شدن عوامل رونویسی مانند Jun و Fos (اجزای عامل رونویسی AP-1) منتهی می‌شوند.
- فعال‌شدن PLCγ1 موجب رهاشدن IP3 از PIP2 می‌شود. IP3 آزادشدن کلسیم را از مخازن درون سلولی القا می‌کند. تخلیه مخازن درون سلولی کلسیم باعث بازشدن CRAC می‌گردد. CRAC نوعی کانال ذخیره در سطح سلول‌ها بوده که سطوح افزایش یافته کلسیم درون سلولی را حفظ می‌کند. کلسیم به کالمودولین اتصال یافته و پروتئین‌های فرودست مانند کالسی‌نورین را فعال می‌کند. کالسی‌نورین فسفاتازی است که ورود عامل رونویسی NFAT را به درون هسته تسهیل می‌نماید.
- هنگامی که PLCγ1 باعث تولید IP3 از PIP2 می‌شود. دی‌آسیل گلیسرول (DAG) در غشا ایجاد می‌گردد. DAG می‌تواند PKC-θ را در کنار مولکول‌های دیگری که موجب فعال‌شدن NF-κB می‌شود، فعال نماید.
- لیپید کینازی به نام کیناز PI3- ،PIP2 را به PIP3 تبدیل می‌کند. PIP3 سبب فراخوانی و فعال‌شدن پروتئین‌های واحد دمین pH به غشای پلاسمایی می‌شود. PIP3 هم‌چنین Itk در سلول‌های T و Btk را در سلول‌های B فعال می‌نماید. افزون بر این PIP3 موجب فعال‌شدن PDK1، کینازی که می‌تواند کیناز Akt را فسفوریله نماید، شود. Akt واسطه بقای سلول است.
- گیرنده‌های کمک محرک، روند انتقال پیام را به‌طور جداگانه از گیرنده آنتی‌ژن به جریان می‌اندازند. با وجود این انتقال پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی و گیرنده‌های کمک محرک در هسته اثر یکدیگر را تقویت می‌نمایند. گیرنده کمک محرک اصلی در سلول‌های T مولکول CD28 است.
- روند انتقال پیام در سلول T با فسفاتازها مهار می‌شود. فسفاتازها احتمال دارد با گیرنده‌های مهاری مانند CTLA-4 و PD-1 فراخوانده شوند.
- روند انتقال پیام در سلول T هم‌چنین با E3 یوبیکوئیتین لیگازها تضعیف می‌شود. این لیگازها در مونویوبیکوئیتینه‌شدن و تخریب پروتئین‌های انتقال پیام فعال شده در لیزوزوم نقش دارند.
- گیرنده سلول B از ایمونوگلوبولین غشایی و

هترودایمر Igα و Igβ (که با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل هستند)، تشکیل شده است. هر دو پروتئین Igα و Igβ دارای الگوهای ITAM در دنباله سیتوپلاسمی خود می‌باشند. مسیرهای انتقال پیام مرتبط با BCR به‌طور قابل توجهی مشابه مسیرهای فرودست TCR هستند.

- کاهش یا تضعیف روند انتقال پیام در سلول‌های B، سلول‌های T و سلول‌های NK با گیرنده‌های مهاری صورت می‌گیرد. این گیرنده‌ها در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود دارای الگوهای حاوی تیروزین مهاری یا ITIM هستند.
- سازوکار مهم دیگر تضعیف روند انتقال پیام، یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌های انتقال پیام با E3 یوبیکوئیتین لیگازها است.
- گیرنده‌های سایتوکاین‌ها براساس ساختار و سازوکارهای انتقال پیام به چندین گروه تقسیم می‌شوند.
- بسیاری از گیرنده‌های سایتوکاینی از تیروزین کینازهای غیرگیرنده به نام JAKها برای فسفوریله نمودن عوامل رونویسی به‌نام STATها استفاده می‌کنند.
- برخی ای گیرنده‌های سایتوکاینی مانند خانواده گیرنده TNF یکی از دو مسیر انتقال پیام NF-κB متعارف و نامتعارف را فعال می‌نمایند.
- مسیر انتقال پیام NF-κB متعارف با بسیاری از گیرنده‌های فعال می‌شوند. این گیرنده‌ها عبارتند از: گیرنده‌های سایتوکاینی خانواده گیرنده TNF، TLRها، اعضای خانواده IL-1R و گیرنده‌های آنتی‌ژنی. این مسیر شامل این مراحل است: فعال‌شدن IKKβ در مجموعه IKK، فسفوریله شدن IκBα در پروتئازوم و انتقال NF-κB به درون هسته.



فصل

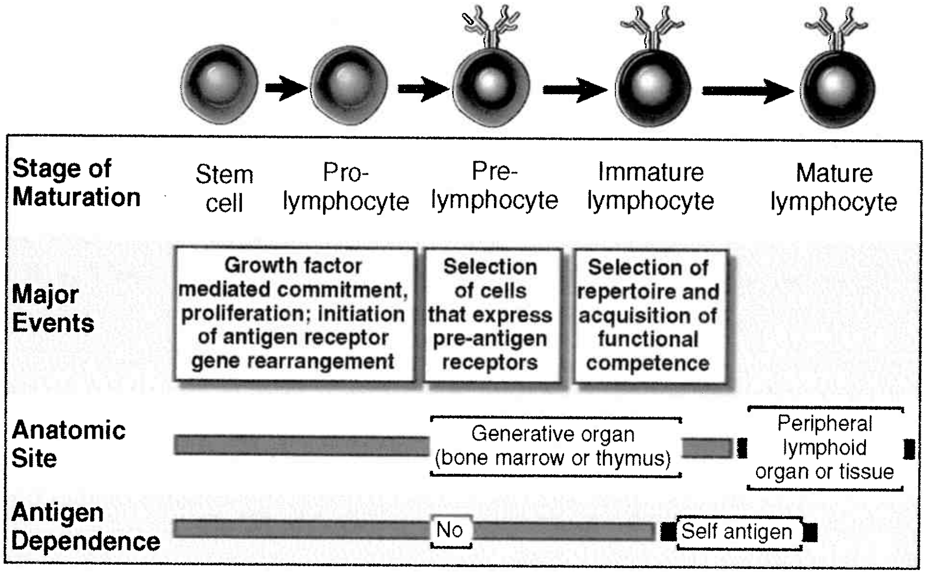
۸

تکامل لنفوسیت و بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن

لنفوسیت‌ها با گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متنوعی که بروز می‌دهند، انواع گوناگونی از مواد بیگانه را شناسایی می‌کنند. چنین تنوعی طی تکامل لنفوسیت‌های B و T بالغ از سلول‌های پیش‌ساز به‌وجود می‌آید. سلول پیش‌ساز، گیرنده آنتی‌ژنی ندارد و نمی‌تواند آنتی‌ژن را شناسایی و به آن پاسخ دهد. به روندی که طی آن لنفوسیت‌های پیش‌تاز در تیموس و مغز استخوان به لنفوسیت‌های بالغ تمایز می‌یابند و در اعضای لنفوئید محیطی تجمع می‌کنند. **تکامل لنفوسیت**[1] یا **بلوغ لنفوسیت**[2] می‌گویند (واژگان تکامل و بلوغ در این بخش به‌جای یکدیگر به‌کار برده می‌شوند). مجموعه گیرنده‌های جداگانه آنتی‌ژنی و در نتیجه، ویژگی اختصاصی بودن که طی بلوغ لنفوسیت‌های B و T ایجاد و بارز می‌شود. **گنجینه ایمنی**[3] را شکل می‌دهند. بلوغ با پیام‌هایی از گیرنده‌های سطح سلول که دو نقش مهم دارند، آغاز می‌گردد. این پیام‌ها موجب پیشبرد تکثیر سلول‌های پیش‌تاز گردیده و هم‌چنین بیان عوامل رونویسی را القا می‌نمایند. کارکرد عوامل رونویسی با هم سبب به راه افتادن بازآرایی ژن‌های گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن و متعهدشدن سلول‌های در حال تکامل به تمایز به سلول B و T، می‌شوند. بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن رویدادی کلیدی در متعهدشدن سلول پیش‌تاز برای تمایز به سلول لنفوئیدی می‌باشد.

فصل را با بیان روند متعهدشدن برای ایجاد رده‌های لنفوسیت B و T آغاز می‌کنیم و سپس به بحث پیرامون

1. Lymphocyte development
2. Lymphocyte maturation
3. Immune repertoire



شکل ۱-۸. مراحل بلوغ لنفوسیت. تکامل لنفوسیت B و T شامل توالی مراحل از بلوغ است که در شکل نشان داده شده است. مراحل بلوغ سلول B مشخص شده است. مراحل اصلی بلوغ سلول T نیز مشابه این مراحل است.

برخی از ویژگی‌های مشترک تکامل سلول B و T می‌پردازیم. در ادامه، روندهای منحصر به فرد بلوغ سلول‌های B و سپس رده لنفوسیت T بیان خواهد شد.

مروری کلی بر تکامل لنفوسیت

بلوغ لنفوسیت B و T از وقایع متوالی تشکیل شده است که در اعضای لنفوئید زایا (مرکزی) روی می‌دهند (شکل ۱-۸) این وقایع به شرح زیر است:

- ***متعهدشدن سلول‌های پیش‌تاز***[1] برای تمایز به رده‌های سلول B یا T.
- **تکثیر** سلول‌های پیش‌تاز و متعهد در مراحل اولیه و اختصاصی تکامل، این امر سبب فراهم‌شدن مجموعه بزرگی از سلول‌ها می‌شود که می‌توانند لنفوسیت‌های کارا تولید نمایند.
- ***بازآرایی متوالی و مرتب ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن و بروز پروتئین‌های گیرنده آنتی‌ژن*** (واژگان بازآرایی و نوترکیبی به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند).
- ***رویدادهای گزینش***[2] که موجب حفظ سلول‌های تولیدکننده پروتئین‌های صحیح گیرنده آنتی‌ژن و حذف سلول‌های بالقوه خطرزا که به‌طور قوی آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، می‌گردند. این نظارت در روند تکامل لنفوسیتی باعث می‌شود که فقط لنفوسیت‌های بارزکننده گیرنده‌های کارآمد با اختصاصی بودن مناسب بالغ شده و وارد سیستم ایمنی محیطی شوند.
- ***تمایز سلول‌های B و T به زیرگروه‌های کارکردی مختلف که از نظر فنوتایپ نیز متمایز از هم هستند.*** سلول‌های B به سلول‌های B فولیکولی، ناحیه حاشیه‌ای و B-1 تکامل یافته و سلول‌های T به لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و سلولکش $CD8^+$ و همچنین سلول‌های T گاما دلتا ($\gamma\delta$) تکامل می‌یابند. این تمایز به گروه‌های مختلف موجب تخصصی‌شدن، که یکی از مشخصات اصلی ایمنی تطبیقی است، می‌شود.

در ادامه همین فصل ویژگی‌های هر یک از این وقایع که

1. Commitment of progenitor cells
2. Selection events

در هر دو نوع رده‌های لنفوسیت B و T مشترک و رایج است، توصیف خواهد شد.

تعهد برای تبدیل به رده‌های سلول B و T و تکثیر پیش‌سازها

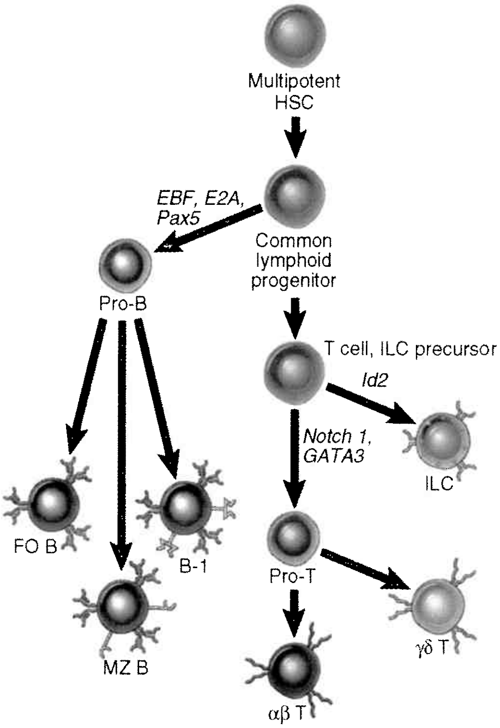
سلول‌های بنیادی چندتوانه[۱] در مغز استخوان (وکبد در جنین)، از سلول‌های بنیادی خون‌ساز[۲] (HECs) می‌باشند و همه رده‌های سلول‌های خونی از جمله رده لنفوسیتی را تولید می‌نمایند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز به سلول‌های پیش‌ساز لنفوئیدی مشترک[۳] تمایز می‌یابند. سلول‌های فوق می‌توانند به سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی از سلول‌های دندریتیک تکامل یابند (شکل ۲-۸). بلوغ سلول‌های B از سلول‌های پیش‌تاز متعهد به‌طور عمده در مغز استخوان و ژیش از تولد در کبد جنین، صورت می‌گیرد. سلول‌های بنیادی منشأ کبد جنینی به‌طور عمده به نوعی از سلول B به نام سلول‌های B-1 در جوندگان به‌طور کامل توصیف شده‌اند) تبدیل می‌شوند. در حالی که سلول‌های بنیادی خون‌ساز حاصله از مغز استخوان اغلب به سلول‌های B گردشی (سلول‌های B فولیکولی) تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های T پیش‌ساز، قبل از تولد، کبد جنینی و یا پس از تولد مغز استخوان را ترک کرده و به تیموس مهاجرت می‌نمایند. عمده سلول‌های T که سلول‌های T آلفا بتا هستند، از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مغز استخوان منشأ می‌گیرند و اکثر سلول‌های T گاما دلتا از سلول‌های بنیادی خون‌ساز کبد جنینی ایجاد می‌گردند. به‌طور کلی سلول‌های B و T که در مراحل اولیه زندگی جنینی تولید می‌شوند دارای گیرنده آنتی‌ژن با تنوع کمتری می‌باشند. علی‌رغم تفاوت آناتومیک، به‌طور اساسی وقایع اولیه بلوغ هر دو لنفوسیت B و T مشابه است.

متعهد شدن برای تبدیل به رده‌های B یا T مربوط به دستورالعمل دریافتی از گیرنده‌های سطح سلول می‌باشد. روند تکامل به دنبال القای تنظیم‌کننده‌های اختصاصی رونویسی که موجب هدایت روند تمایز سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیتی مشترک به سلول B یا T می‌شوند، مشخص می‌گردد. گیرنده‌های سطحی سلول و عوامل رونویسی که در متعهدشدن سلول‌های پیش‌تاز نقش دارند، پروتئین‌های خاصی را القا می‌نمایند. پروتئین‌های مزبور در بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن و ایجاد جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن در دسترس (برای این پروتئین‌ها)، دخالت دارند. در مورد تکامل سلول‌های B جایگاه زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (Ig)، که دارای کروماتین «بسته» می‌باشد، باز می‌شود و در دسترس پروتئین‌های واسط بازآرایی و بیان ژن گیرنده آنتی‌ژن، قرار می‌گیرد. در سلول‌های T آلفا بتای در حال تکامل، ابتدا جایگاه ژنی زنجیره بتای گیرنده سلول T (TCR) در دسترس قرار می‌گیرد. افزون بر ژن‌هایی که در روند بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن دخالت دارند، ژن‌های دیگری که مراحل بعدی تمایز سلول‌های T و B را هدایت می‌نمایند نیز بارز می‌شوند.

انواع مختلفی از عوامل رونویسی، تکامل رده‌های سلول‌های B و T را از پیش‌سازهای غیرمتعهد هدایت می‌کنند (بازگشت به شکل ۲-۸). پروتئین Notch-1 عضوی از خانواده Notch، در سلول‌های پیش‌تاز لنفوئیدی فعال شده و با نوعی عامل رونویسی به نام GATA-3، لنفوسیت‌های در حال تکامل را برای تمایز به رده T متعهد می‌سازند. این عوامل تنظیم‌کننده رونویسی در القای شماری از ژن‌های مورد نیاز برای مراحل بعدی تکامل سلول‌های T آلفا بتا، نقش دارند. ژن‌های هدف بعدی (فرودست[۴]) شامل اجزای Pre-TCR و اجزای ماشین نوترکیبی V(D)J، در ادامه توصیف خواهند شد. در سلول‌های B، عوامل رونویسی EBF و E2A در القای عامل رونویسی دیگری به نام Pax-5 نقش دارند. این سه عامل رونویسی با هم از طریق تسهیل بروز تعدادی از ژن‌ها، در القای روند متعهدشدن به تمایز به رده سلول B کارآمد هستند. ژن‌های مزبور که با جزئیات در ادامه تشریح خواهند شد، شامل آن‌هایی هستند که رمزکننده پروتئین‌های Rag-1 و Rag-2، زنجیره‌های سبک جانشین و پروتئین‌های Igα و Igβ، که در انتقال پیام از گیرنده Pre-B و گیرنده سلول B نقش دارند، می‌باشند. کارکرد این گیرنده‌ها در تکامل سلول B در ادامه در همین فصل مورد بحث قرار می‌گیرد.

---

1. Pluripotent
2. Hematopoietic stem cells (HSCs)
3. Common lymphoid progenitors
4. Downstream



شکل ۲-۸. سلول‌های بنیادی چندتوانه، رده‌های متمایز B و T را تولید می‌کنند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs)، سلول‌های پیش‌تاز خونی را ایجاد می‌کنند. نوعی از این سلول‌های پیش‌تاز به نام پیش‌تاز لنفوئیدی مشترک (CLP) (در شکل نشان داده شده است)، می‌باشد. سلول‌های CLP به‌طور عمده سلول‌های B و T را ایجاد می‌کنند، اما احتمال دارد که در تولید سلول‌های NK و برخی از سلول‌های دندریتیک (نشان داده نشده است) نیز نقش داشته باشند. سرانجام به سلول‌های B فولیکولی (FO) سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (MZ) و سلول‌های B-1 تمایز می‌یابند. سلول‌های pro-T ممکن است متعهد به تولید هر یک از رده‌های سلول T آلفا بتا یا گاما دلتا، شوند. متعهد شدن به رده T وابسته به انتقال پیام با Notch1 می‌باشد. دمین درون‌سلولی Notch-1 واسطه فعال‌شدن رونویسی از ژن‌های T همراه با دیگر عوامل رونویسی درای GATA-3 است. متعهدشدن به رده B ابتدا با واسطه عوامل رونویسی EBF و E2A و سپس Pax-5 صورت می‌گیرد. این عوامل رونویسی با یکدیگر برای القای رونویسی از ژن‌های اختصاصی سلول B و ماشین نوترکیبی عمل می‌نمایند (عوامل رونویسی به‌صورت ایتالیک نشان داده شده‌اند).

طی تکامل سلول B و T، سلول‌های پیش‌تاز متعهد، نخست در پاسخ به سایتوکاین‌ها و سپس در پاسخ به پیام‌های ایجادشده از گیرنده پیش‌گیرنده آنتی‌ژنی تکثیر می‌یابند و آن سلول‌هایی را که بازآرایی نخستین ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی را با موفقیت گذرانده‌اند، گزینش می‌شوند. تکثیر سلولی باعث می‌شود که تعداد کافی از سلول‌های پیش‌تاز تولید شود و بدین طریق در ادامه، گنجینه بسیار متنوعی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن بالغ ایجاد می‌گردد. در جوندگان سایتوکاین IL-7 تکثیر پیش‌سازهای سلول T و B را هدایت نموده و در انسان این سایتوکاین برای تکثیر پیش‌تاز سلول T و نه سلول B، مورد نیاز است. IL-7 از سلول‌های زمینه‌ای (استرومال) مغز استخوان و سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌های تیموس تولید می‌شود. موش‌هایی که ژن IL-7 یا گیرنده IL-7 آن‌ها جهش یافته است، دچار نقص در بلوغ پیش‌سازهای لنفوسیتی در ابتدایی‌ترین مراحل تکامل خود هستند، بنابراین مبتلا به کمبود شدید سلول‌های T و B بالغ می‌باشند. جهش‌ها در زنجیره گامای مشترک که یک پروتئین مشترک در ساختار گیرنده‌های چندین سایتوکاین شامل IL-2، IL-7 و IL-15 می‌باشد، موجب بروز نوعی نقص ایمنی به نام بیماری نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به کروموزوم X[1] (X-SCID) می‌شود. مشخصه این بیماری توقف روند کامل سلول T و NK است، اما تکامل سلول B طبیعی است. این عوارض نیاز به IL-7 در تکامل سلول T انسان و نیز IL-15 برای سلول‌های NK می‌باشد.

بزرگترین توسعه تکثیری پیش‌سازهای لنفوسیتی پس از بازآرایی موفقیت‌آمیز ژن‌های رمزکننده یکی از دو زنجیره گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T، رخ می‌دهد که پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژنی را می‌سازند (در ادامه توضیح داده می‌شود). پیام‌های تولید شده از پیش‌گیرنده آنتی‌ژن، مسئول گسترده‌تر شدن تکامل لنفوسیت‌ها نسبت به سایتوکاین‌هایی مانند IL-7 می‌باشند.

---

1. X-linked severe combined immunodeficiency disease

اپی‌ژنتیک، micro RNAها و تکامل لنفوسیت

در تکامل لنفوسیت، بسیاری از رویدادهای هسته با سازوکارهای اپی‌ژنتیک تنظیم می‌شوند. اپی‌ژنتیک به مجموعه سازوکارهایی اشاره دارد که بیان ژن را کنترل می‌کند (هم‌چنین بازآرایی ژن در تکامل لنفوسیت‌ها و فراتر از توالی DNA در ژن‌های جداگانه می‌باشد). DNA به‌صورت کروموزوم‌هایی می‌باشد که به‌صورت محکم به هیستون‌ها و پروتئین‌های غیرهیستونی متصل شده است و آنچه امروزه به‌عنوان کروماتین شناخته می‌شود را به‌وجود می‌آورد. DNA در کروماتین به گرد یک هسته پروتئینی از اکتامرهای هیستون (هشت عدد هیستون) چرخیده و ساختارهایی که نوکلئوزوم نامیده می‌شود را به‌وجود می‌آورد. این نوکلئوزوم‌ها ممکن است به‌خوبی از دیگر نوکلئوزوم‌ها جدا شده یا به شدت متراکم باشند. بنابراین کروماتین ممکن است یا به شکل ساختارهای به نسبت شل مانندی دیده شود که به آن یوکروماتین می‌گویند که در آن ژن‌ها حضور داشته و از روی آن‌ها رونویسی صورت می‌گیرد، یا به شکل ساختارهای بسیار متراکمی دیده شود که به آن هتروکروماتین گویند که در آن ژن‌ها در حالت خاموش نگه‌داری می‌شوند. بنابراین سازماندهی ساختارهای بخش‌های کروموزوم در سلول‌های گوناگون، فرق دارد که باعث می‌شود ژن‌های خاصی درمعرض اتصال عوامل رونویسی خاصی قرار گرفته و درعوض همان ژن‌ها ممکن است در دیگر سلول‌ها، از دسترس عوامل رونویسی دور باشند.

سازوکارهایی را که در کروماتین باعث می‌شوند ژن‌ها در دسترس یا دور از دسترس قرار گیرند، سازوکارهای اپی‌ژنتیک در نظر می‌گیرند. این‌ها عبارتند از: میتلاسیون DNA بر روی بنیان‌های خاص تیروزین می‌باشد که در کل، موجب خاموش شدن ژن‌ها می‌گردد، تغییرات پس ترجمه‌ای دنباله‌های هیستونی در نوکلئوزوم‌ها (به‌عنوان استیلاسیون، متیلاسیون و یوبی‌کوئیتیناسیون) که ممکن است برحسب هیستون تغییر یافته و ماهیت تغیرات باعث فعال‌شدن یا غیرفعال‌شدن ژن‌ها گردد، هم‌چنین تغییر وضعیت[1] فعال در کروماتین‌ها با پروتئین‌هایی به نام مجموعه‌های تغییر وضعیت انجام می‌گیرد که هم می‌تواند بیان ژن را افزایش داده و هم مهار کند و در نهایت خاموش کردن بیان ژن‌ها با کمک RNAهای غیررمزکنند.

- تغییرات هیستون‌ها در نواحی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن برای فراخوانی پروتئین‌هایی که نوترکیبی ژن‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، مورد نیاز است. این کار برای شکل‌گیری ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی کاربردی، ضروری است.
- متعهدشدن به رده CD4 در مقابل CD8 در طی تکامل سلول T به سازوکارهای اپی‌ژنتیک وابسته می‌باشد که بیان ژن CD4 را در سلول‌های $CD8^+$ T خاموش می‌کند. به‌کارگیری تغییرات کروماتین، موجب این خاموشی می‌گردد که ژن CD4 را در حالت هتروکروماتین دور از دسترس قرار می‌دهد.
- در فصل ۷ در مورد microRNAها و نقش آن‌ها در فعال‌سازی سلول‌های T صحبت کردیم. آن‌ها به شیوه‌های چشمگیر تعدیل بیان ژن و پروتئین را طی تکامل سلول T برعهده می‌گیرند. هم‌چنان‌که در فصل ۷ گفته شد، Dicer آنزیمی کلیدی در ساخت miRNA می‌باشد. حذف Dicer در رده سلول T منجر به نبود ترجیحی سلول‌های T تنظیمی و در نتیجه گسترش یک فنوتایپ خودایمن مشابه با آنچه که در غیاب ژن FoxP3 (در فصول ۱۵ و ۲۱ بیان خواهد شد) دیده می‌شود را موجب می‌شود. نبود Dicer در رده سلول B منجر به توقف گذر از مرحله pro-B به مرحله pre-B می‌شود (با جزئیات بیش‌تر در بخش‌های بعد بحث می‌شود) که به‌طور ابتدایی سلول‌های pre-B مستعد آپوپتوز می‌گردند. اعضای یک خانواده miRNA اختصاصی، یعنی خانواده miR17-92، نقشی کلیدی در جلوگیری از مرگ سلول‌های pre-B بر اثر آپوپتوز دارند. این خانواده به‌صورت مستقیم از بیان Bim که یک پروتئین پیش آپوپتوزی از خانواده Bcl-2 می‌باشد و نیز از بیان PTEN که یک اینوزیتول فسفاتاز می‌باشد و به‌صورت مثبت در القای بیان Bim مشارکت داشته، جلوگیری می‌کند. مطالعات حذف ژن آشکار کرده‌اند که دیگر miRNAهای اختصاصی در دیگر مراحل تکامل سلول B و T نیز درگیر می‌باشند.

---

1. Remodeling

بازآرایی ژنی و بروز گیرنده آنتی‌ژن

بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن، رویدادی کلیدی در تکامل لنفوسیت‌ها است و برای ایجاد گنجینه متنوع لنفوسیتی لازم است. همان‌طور که در فصل هفتم بیان شد، هر کلون از لنفوسیت‌های B و T، گیرنده آنتی‌ژنی مخصوص به خود را تولید می‌کنند. احتمال می‌رود در هر فرد 10^7 یا بیش‌تر، کلون لنفوسیتی مختلف از لنفوسیت‌های B یا T با گیرنده منحصر به فرد وجود داشته باشد. توانایی هر فرد برای سازمان‌دهی چنین گنجینه متنوعی طوری تنظیم می‌شود که به تعداد زیادی ژن، نیاز نباشد؛ در غیر این‌صورت قسمت اعظم ژنوم پستانداران می‌بایست به رمزدهی مولکول‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و گیرنده سلول T (TCR) اختصاص می‌یافت.

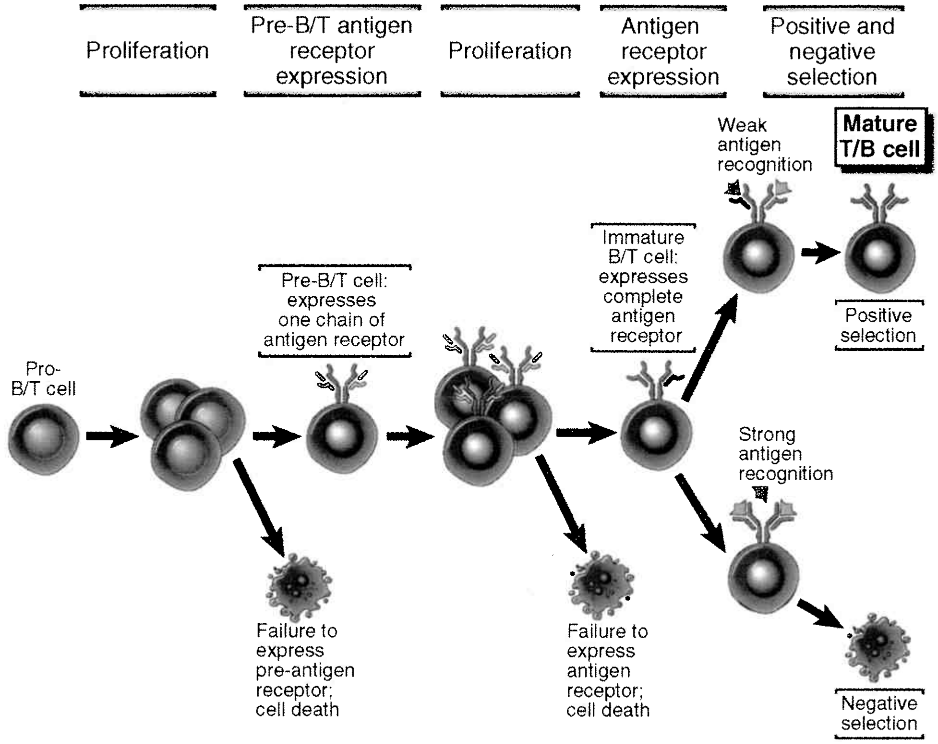
ژن‌های کارآمد گیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان و در سلول‌های T نابالغ در تیموس، طی روندی به نام بازآرایی ژن، تولید می‌شوند. روند بازآرایی ژن سبب تولید شمار عظیمی از اگزون‌های رمزکننده نواحی متغیر از بخش به نسبت کوچکی از ژنوم می‌شود. در هر یک از لنفوسیت‌های در حال تکامل، یکی از قطعات ژنی فراوان ناحیه متغیر به‌طور اتفاقی انتخاب و به فرودست قطعه DNA متصل می‌شود. وقایع بازآرایی ژن که منجر به تولید گیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌شود، مستقل از حضور آنتی‌ژن هستند و تحت تأثیر آن نیز نمی‌باشند. به‌عبارتی دیگر، همان‌طور که فرضیه گزینش کلونی (دودمانی) پیشنهاد می‌کند، گیرنده‌های آنتی‌ژن متنوع پیش از برخورد با آنتی‌ژن‌ها تولید و بیان می‌شوند (بازگشت به شکل ۷-۱ در فصل ۱). جزئیات مولکولی بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن در ادامه همین فصل شرح داده خواهد شد.

روندهای گزینش در شکل‌گیری گنجینه لنفوسیت‌های B و T

روند تکامل لنفوسیت مراحلی به نام نقاط وارسی[1] دارد که در این نقاط سلول در حال تکامل ارزیابی می‌شود و فقط در صورتی که مرحله قبلی با موفقیت تکمیل شده باشد، روند بلوغ ادامه می‌یابد. یکی از این نقاط، تولید موفقیت‌آمیز یکی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی گیرنده آنتی‌ژن دو زنجیره‌ای است و نقطه وارسی دوم وابسته به هم‌آوری کامل گیرنده است. ضرورت عبور از این نقاط وارسی این اطمینان را فراهم می‌آورد که فقط آن دسته از لنفوسیت‌هایی که با موفقیت روند بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن را پشت سر گذاشته و به احتمال زیاد سلول‌های کارآمدی می‌باشند، برای بلوغ انتخاب خواهند شد. روندهای گزینش دیگری پس از بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن وارد عمل شده و موجب حذف لنفوسیت‌های واکنش‌گر با خودی بالقوه زیان‌آور می‌شوند. هم‌چنین این روندهای گزینش سبب متعهدشدن سلول‌های در حال تکامل به تمایز به رده خاصی می‌شوند. اصول کلی این روندها در ادامه به‌طور خلاصه بیان خواهند شد.

پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژنی[2] و گیرنده‌های آنتی‌ژن پیام‌هایی را انتقال می‌دهند که در تکامل لنفوسیت نقش داشته و برای بقای این سلول‌ها و تکثیر و ادامه روند بلوغ آن‌ها ضروری می‌باشد (شکل ۳-۸). گیرنده‌های پیش آنتی‌ژنی که در سلول‌های B به نام pre-BCR و در سلول‌های T به نام pre-TCR خوانده می‌شوند، ساختارهایی را برای پیام‌رسانی طی تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌کنند که تنها یکی از دو زنجیره پلی‌پپتید حاضر در گیرنده آنتی‌ژنی بالغ را دارا می‌باشند. pe-BCRها دارای زنجیره سنگین مو (μ) و pre-TCRها دارای زنجیره β می‌باشند. برای بروز ژن μ در ایمونوگلوبولین‌ها یا بروز ژن β در TCR، سلول‌های B و T باید دچار بازآرایی ژن در گیرنده‌های آنتی‌ژنی شوند. باز آرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن، شامل بازشدن جایگاه ژن گیرنده آنتی‌ژن خاص (مانند جایگاه ژی TCR در سلول‌های T و جایگاه Ig در سلول B) و اتصال قطعات DNA در این جایگاه بوده که موجب ایجاد ژن گیرنده آنتی‌ژن کارآمدی خواهد شد. در طی این روند، بازهای بین دو قطعه ژنی به‌طور تصادفی حذف یا اضافه شده و به دنبال آن دو قطعه به هم وصل می‌شوند. این امر باعث به حداکثر رسیدن تنوع در گیرنده‌ها خواهد شد. در سلول‌های B در حال تکامل، نخستین ژن گیرنده آنتی‌ژن که به‌طور کامل بازآرایی می‌شود، ژن زنجیره سنگین (H) ایمونوگلوبولین (Ig) است. در سلول‌های T آلفا بتا، ابتدا زنجیره بتا از TCR بازآرایی می‌گردد. سلول‌هایی که

1. Check points
2. Pre-antigen receptors



شکل ۳-۸. نقاط وارسی در بلوغ لنفوسیت. طی روند تکامل، لنفوسیت‌هایی که گیرنده‌های لازم برای ادامه تکثیر و بلوغ را بارز می‌کنند، برای بقا گزینش می‌شوند و سلول‌هایی که گیرنده‌های کارآمدی بارز نمی‌کنند در روند آپوپتوز از بین می‌روند. گزینش مثبت و منفی موجب بقای سلول‌ها با اختصاصی بودن مناسب می‌شوند. حضور نقاط وارسی متعدد، ضامن بلوغ سلول‌ها با گیرنده‌های مفید می‌باشند.

ژن‌های زنجیره سنگین Ig آن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی شده است. پروتئین زنجیره سنگین H ایمونوگلوبولین (Ig) را بارز کرده و نوعی پیش‌گیرنده آنتی‌ژن با عنوان پیش ـ BCR همآوری می‌گردد. در روشی مشابه، سلول‌های T در حال تکامل که بازآرایی ژن زنجیره بتای TCR موفقیت‌آمیز داشته‌اند، پروتئین زنجیره β را سنتز می‌نمایند. پروتئین مزبور نوعی پیش‌گیرنده آنتی‌ژن را به نام پیش ـ TCR ایجاد می‌کند. فقط در یک سوم سلول‌های B و T در حال تکامل که بازآرایی ژنی گیرنده‌های آنتی‌ژن را طی می‌کنند، بازآرایی به‌طور صحیح انجام می‌شود و فقط تعداد اندکی می‌توانند پروتئینی با اندازه کامل و مناسب تولید نمایند. اگر سلول‌ها بازآرایی ژنی موفقی در جایگاه‌های ژنی زنجیره μ ایمونوگلوبولینی و یا زنجیره بتای TCR نداشته باشند، پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژن بارز نمی‌شوند. بنابراین سلول‌ها پیام‌های مورد نیاز برای بقا را دریافت نمی‌کنند و در نتیجه در اثر مرگ برنامه‌ریزی شده سلول از بین می‌روند. pre-BCR مجموعه و Pre-TCR همآوری شده، موجب فراهم آمدن پیام‌هایی برای بقا، تکثیر و پدیده‌ای به نام حذف آللی[1] (در ادامه بیان خواهد شد) و تکامل بعدی سلول‌های رده B و T اولیه می‌شوند. بنابراین بارزشدن پیش‌گیرنده آنتی‌ژن نخستین نقطه وارسی در روند تکامل لنفوسیت‌ها محسوب می‌گردد.

سپس سلول‌های B و T در حال تکامل، گیرنده‌های آنتی‌ژنی کاملی را بروز می‌دهند و براساس آنچه که این

1. Allelic exclusion

گیرنده‌ها توانایی یا ناتوانی در شناسایی داشته باشند، برای بقا گزینش می‌شوند. لنفوسیت‌هایی که با موفقیت نقطه وارسی پیش‌گیرنده آنتی‌ژنی را پشت سر می‌گذارند، ژن‌های دومین زنجیره BCR یا TCR را بازآرایی و بیان می‌کنند و در نهایت گیرنده آنتی‌ژنی کاملی را بروز می‌دهند. این در حالی است که آن‌ها هنوز نابالغ می‌باشند. در مرحله ای که این سلول‌ها هنوز نابالغ هستند، سلول‌های نامطلوبی که ساختارهای خودی را شناسایی می‌کنند، حذف می‌شوند و یا برای تغییر گیرنده‌های آنتی‌ژن تحریک می‌شوند. سلول‌هایی که گیرنده‌های آنتی‌ژن مفیدی را بارز کرده‌اند، بقا می‌یابند (شکل ۳-۸). حفظ لنفوسیت‌های بالقوه مفید طی روندی به نام گزینش مثبت[1] صورت می‌گیرد. این رویداد تکاملی با متعهدشدن رده، یعنی روندی که در آن زیرگروه‌های لنفوسیتی تولید می‌شوند، همراه است. در رده سلول T ، گزینش مثبت سبب بلوغ آن دسته از سلول‌های T می‌شود که مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی را شناسایی می‌کنند و هم‌چنین بیان مولکول‌های کمک گیرنده در سلول T (CD8 یا CD4) مطابق با شناسایی مولکول MHC نوع مناسب (یعنی MHC کلاس I یا II) می‌باشد. سلول‌های T بالغ، که پیش‌سازهای آن‌ها به‌طور مثبت با مولکول‌های MHC خودی در تیموس گزینش شده‌اند، قادرند آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه عرضه‌شده با همان مولکول‌های MHC خودی بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را در بافت‌های محیطی شناسایی کنند. در رده سلول B گزینش مثبت موجب حفظ سلول‌های بارزکننده گیرنده خواهد شد و این رویداد با تولید زیرگروه‌های مختلف این سلول همراه می‌باشد که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

گزینش منفی[2] باعث خواهد شد لنفوسیت‌های در حال تکاملی که گیرنده‌های آن‌ها به آنتی‌ژن‌های خودی عرضه شده در اعضای لنفوئید زایا با میل پیوندی زیاد متصل می‌گردند، حذف شده و یا مجبور به تغییر شوند. سلول‌های B و T در حال رشد مدت کوتاهی پس از بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن، به گزینش منفی حساس خواهند بود. سلول‌های T در حال تکامل با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی یا روند آپوپتوز، طی روندی به نام حذف کلونی[3] (دودمانی)، حذف می‌شوند. سلول‌های B نابالغ که به‌طور قوی با خودی واکنش می‌دهند، ممکن است ژن ایمونوگلوبولین آن‌ها دچار بازآرایی مجدد شده و از حالت خودواکنش‌گری بگریزند. این پدیده را ویرایش گیرنده[4] می‌گویند. اگر ویرایش گیرنده نیز موفقیت‌آمیز نباشد. سلول‌های B خودواکنش‌گر طی روندی به نام حذف کلونال از بین می‌روند. گزینش منفی لنفوسیت‌های در حال تکامل سازوکاری مهم برای حفظ تحمل به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشد؛ این حالت را تحمل مرکزی[5] می‌گویند (بازگشت به فصل ۱۵).

با این مقدمه، بحث را با بیان جزئیات بیش‌تر بلوغ لنفوسیت‌ها و شرح وقایع مهم در بازآرایی و بروز ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن ادامه می‌دهیم.

بازآرایی ژن‌های گیرنده در لنفوسیت‌های B و T

ژن‌هایی که رمزکننده گیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع لنفوسیت‌های B و T هستند، در هر لنفوسیت از طریق بازآرایی قطعات ژنی ناحیه متغیر[6] (V) با قطعات ژنی تنوع[7] (D) و اتصالی[8] (J) تولید می‌شوند. هر اگزون بازآرایی شده برای هر ژن گیرنده آنتی‌ژنی از طریق اتصال یک قطعه ژنی V فرادست (بالادست) به یک قطعه فرودست (پایین‌دست) در همان کروموزوم، ایجاد می‌شود. این روند تخصص‌یافته بازآرایی ژن اختصاصی جایگاه، موسوم به نوترکیبی V(D)J[9] می‌باشد (واژه نوترکیبی و بازآرایی به‌جای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند). توضیح سازوکارهای بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن و به‌عبارتی اساس ایجاد تنوع در سیستم ایمنی یک از کشف‌های شگرف در ایمنی‌شناسی نوین می‌باشد.

نخستین دیدگاه‌ها در مورد نحوه شکل‌گیری میلیون‌ها گیرنده آنتی‌ژنی متفاوت از تعداد اندکی ژن، حاصل آنالیز توالی‌های اسیدآمینه‌ای مولکول‌های ایمونوگلوبولین است. این پژوهش‌ها نشان دادند که زنجیره‌های پلی‌پپتیدی

---

1. Positive selection
2. Negative selection
3. Clonal deletion
4. Receptor editing
5. Central tolerance
6. Variable
7. Diversity
8. Joining
9. V(D)J recombination

آنتی‌بادی‌های ایزوتایپی خاص، پایانه‌های کربوکسیلی (یعنی دمین‌های ثابت زنجیره‌های سنگین و سبک آنتی‌بادی‌ها) مشترکی دارند. در حالی که پایانه‌های آمینی آن‌ها که همان دمین‌های متغیر ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند، تفاوت چشمگیری دارند (بازگشت به فصل ۵). برخلاف نظر غالب در ژنتیک مولکولی یعنی «فرضیه یک ژن ـ یک پلی‌پپتید»، در سال ۱۹۶۵ پیشنهاد شد که هر زنجیره آنتی‌بادی را حداقل دو ژن رمز می‌کند؛ یکی برای ناحیه متغیر و دیگری برای ناحیه ثابت. این دو ژن در سطح DNA یا RNA پیامبر (mRNA) به یکدیگر متصل می‌باشند و در نهایت مولکول‌های ایمونوگلوبولین کارآمدی ایجاد می‌کنند، یک دهه بعد مدرکی رسمی در تأیید این فرضیه ارائه شد. سوسومو تونگاوا[1] با استفاده از سلول‌های توموری تولیدکننده آنتی‌بادی موسوم به میلوما یا پلاسماسیتوما نشان داد که ساختمان ژن‌های ایمونوگلوبولین در این سلول‌ها با سلول‌های بافت‌های جنینی یا بافت‌های غیرلنفاوی که آنتی‌بادی ترشح نمی‌کنند، فرق دارد. این تفاوت‌ها در جریان تکامل سلول‌های B به این دلیل به‌وجود می‌آید که قطعات DNA در این جایگاه‌ها به‌طور اختصاصی به یکدیگر متصل می‌شوند. طی تکامل سلول‌های T نیز بازآرایی مشابهی در جایگاه‌های رمزکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی فزق روی می‌دهد. نحوه بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن در طی بلوغ لنفوسیت به بهترین شکل با توصیف سازمان‌یابی ژن‌های Ig و TCR بازآرایی نشده یا در ژن‌های پایه (رده زاینده)، شناخته شده است.

سازمان‌یابی ژن‌های Ig و TCR در ژن‌های پایه[2] (رده زاینده)

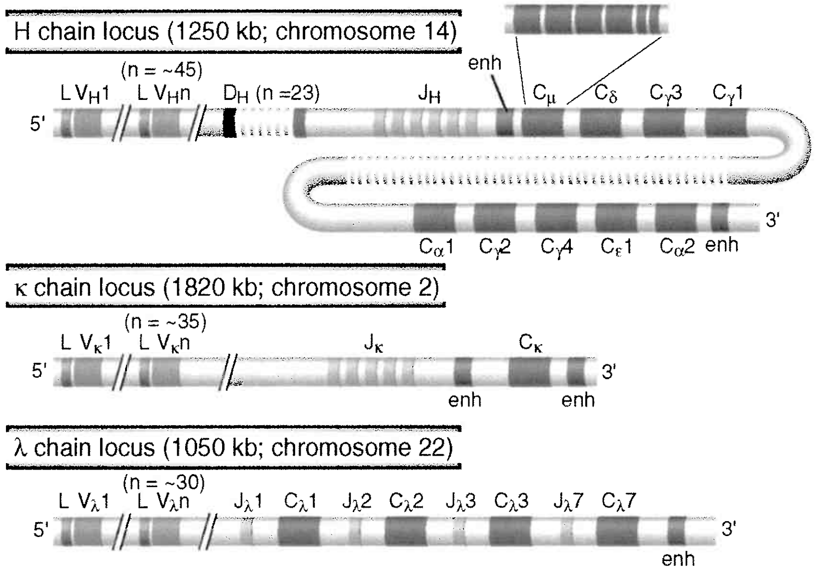
اساس سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی ایمونوگلوبولین و TCR در ژن‌های پایه، شبیه به هم است و مشخصه آن توالی‌های چندگانه جدا از هم بوده که رمزدهند دمین‌های متغیر و ثابت پروتئین‌های گیرنده می‌باشند. در لنفوسیت‌های مختلف توالی‌های ناحیه متغیر به توالی‌های ناحیه ثابت اتصال می‌یابند. نخست جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین (Ig) و سپس جایگاه ژنی TCR مورد بحث قرار می‌گیرد.

سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی ایمونوگلوبولین (Ig)

سه جایگاه ژنی مجزا، رمزکننده زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین، زنجیره سبک کاپا (κ) و زنجیره سبک لامبدا (λ) می‌باشند. هر یک از این جایگاه‌های ژنی در کروموزوم متفاوتی قرار دارند. سازمان‌یابی ژن‌های ایمونوگلوبولین انسان در شکل ۴-۸ و ارتباط قطعه‌های ژنی پس از بازآرایی با دمین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین در شکل ۵A-۸ نشان داده شده است. ژن‌های ایمونوگلوبولین در همه پستانداران به شکلی مشابه سازمان‌یابی شده‌اند، هر چند که موقعیت آن‌ها بر روی کروموزوم و تعداد و توالی قطعات ژنی مختلف در هر جایگاه ژنی، ممکن است متفاوت باشد.

در انتهای ′۵ هر جایگاه ایمونوگلوبولینی، قطعه‌های ژنی متغیر (V) با طول هر کدام حدود ۳۰۰ جفت باز قرار دارند. تعداد قطعات ژنی V به‌طور چشمگیری در میان جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین مختلف و در بین گونه‌های متفاوت، متنوع می‌باشند. برای مثال، حدود ۳۵ ژن V در جایگاه ژنی زنجیره سبک کاپای انسان، ۳۰ ژن در جایگاه لامبدا و حدود ۴۵ ژن کارآمد در جایگاه ژنی زنجیره سنگین انسان وجود دارد؛ در حالی که جایگاه ژنی زنجیره سبک κ حدود ۳۰ ژن V و در جایگاه ژنی زنجیره سبک لامبدای موش فقط ۲ ژن V داشته و جایگاه ژنی زنجیره سنگین موش بیش از ۱۰۰۰ ژن V دارد که از آن‌ها حدود ۲۵۰ ژن کاربردی می‌باشند. برای هر جایگاه ژنی قطعات ژنی V طول زیادتری از DNA تا ۲۰۰۰ کیلوباز را به خود اختصاص داده‌اند. در انتهای ′۵ هر اگزون ناحیه V یک رشته نوکلئوتیدی قرار دارد که ۲۰ تا ۳۰ اسیدآمینه پایانه آمینی پروتئین ترجمه شده را رمز می‌کند. این اسید آمینه‌های انتهایی به‌طور معمول آب‌گریز هستند و پپتید راهبر (یا سیگنال)[3] را تشکیل می‌دهند. پپتید راهبر در هر نوع پروتئین ترشحی و درون غشایی تازه‌ساز وجود دارد و پروتئین‌های ساخته‌شده و یا در حال ساخت در ریبوزوم را به درون شبکه اندوپلاسمی هدایت می‌کند. در مکان اخیر پپتید راهبر به سرعت و پیش از آن که پروتئین به‌طور کامل

1. Susumu Tonegawa 2. Germline
3. Leader (or signal) peptide



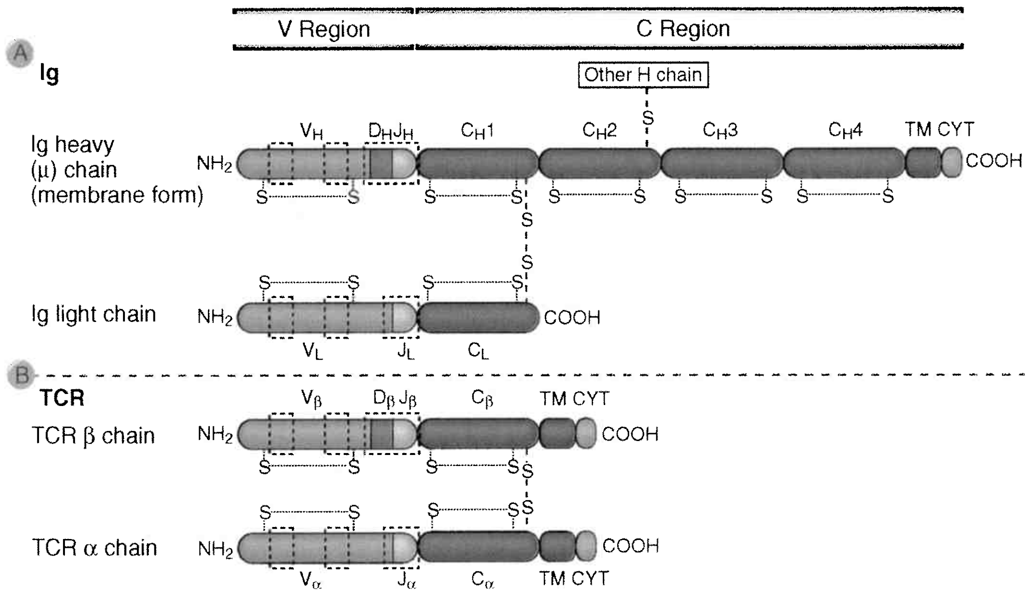
شکل ۴-۸. سازمان‌یابی جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین انسان در ژن رده زاینده. در شکل، جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین، زنجیره سبک کاپا و لامبدا نشان داده شده است. فقط ژن‌های کارکرددار (کارا) ارائه گردیده و برای سادگی، ژن‌های کاذب حذف شده‌اند. اگزون‌ها و اینترون‌ها در مقیاس حقیقی خود ترسیم نشده‌اند. هر ژن C_H به شکل مستطیل منفرد نشان داده شده ولی هر ژن مزبور شامل چندین اگزون می‌باشد که در مورد C_μ مشخص گردیده است. قطعات ژنی به ترتیب زیر نشان داده شده‌اند: L= راهبر (اغلب توالی پیام نامیده می‌شود)؛ V= متغیر؛ D= تنوع؛ J= اتصال؛ C= ثابت؛ enh= افزاینده.

ترجمه شود، تجزیه گردیده و از پروتئین جدا می‌شود، به‌طوری که این قطعه در پروتئین‌های کامل و بالغ وجود ندارد. فرادست هر اگزون راهبر، راه‌انداز V وجود دارد که رونویسی از این ناحیه آغاز می‌گردد، اما این امر پس از بازآرایی، همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد، به‌طور بهینه انجام خواهد شد.

در فواصلی مختلف از انتهای ′۳ ژن‌های V چندین قطعه ژنی J وجود دارد که بلافاصله فرودست آن‌ها اگزون‌های ناحیه ثابت (C) ویژه‌ای را دارد. اندازه قطعات J به‌طور معمول ۳۰ تا ۵۰ جفت باز طول دارند و با توالی‌های غیررمزکننده از یکدیگر جدا شده‌اند. بین قطعات V و J جایگاه ژنی H ایمونوگلوبولینی (Ig)، قطعات دیگری به نام قطعات D وجود دارد. مشابه ژن‌های V، تعداد ژن‌های J و D در جایگاه‌های مختلف ایمونوگلوبولین و در گونه‌های مختلف، متفاوت می‌باشند.

هر جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین دارای آرایش شخص و تعدادی از ژن‌های ناحیه C خاص می‌باشد. در انسان، جایگاه ژنی زنجیره سبک کاپا یک ژن C ($C\kappa$) دارد در حالی که جایگاه ژنی زنجیره سبک لامبدا دارای چهار ژن C ($C\lambda$) کارکردی می‌باشد. جایگاه ژنی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین ۹ ژن C (C_H) دارد که به‌طور متوالی پشت سر هم قرار گرفته‌اند و رمزکننده ۹ ایزوتایپ و زیرکلاس مختلف می‌باشند (بازگشت به فصل ۵). ژن‌های $C\mu$ و $C\lambda$ هر کدام از یک اگزون تشکیل شده‌اند که رمزکننده کل دمین C زنجیره‌های سبک هستند. در مقابل، هر ژن C_H از ۵ یا ۶ اگزون تشکیل شده است. ۳ یا ۴ اگزون (در اندازه، مشابه قطعه ژنی V) به‌طور کامل رمزکننده ناحیه C هر کدام از ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین می‌باشند. ۲ اگزون کوچک‌تر، پایانه‌های کربوکسیلی شکل غشایی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین شامل دمین‌های درون غشایی و سیتوپلاسمی را رمز می‌نماید (بازگشت به شکل ۵A-۸).

در پروتئین زنجیر سبک (کاپا یا لامبدا)، دمین V با



شکل ۵-۸. دمین‌های پروتئین‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و TCR. A. دمین‌های زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین (Ig). B. دمین‌های زنجیره‌های بتا و آلفای TCR، ارتباط بین قطعات ژنی Ig و TCR و ساختار دمینی زنجیره‌های پلی‌پپتیدی گیرنده آنتی‌ژنی نشان داده شده است. نواحی V و C هر پلی‌پپتید از قطعات ژنی متفاوتی رمزدهی می‌شوند. موقعیت پیوندهای دی سولفیدی (S-S) درون زنجیره‌ای و بین زنجیره‌ای تقریبی است. نواحی درون مستطیل نقطه‌چین، نشان‌دهنده نواحی بسیار متغیر (CDRs) می‌باشند. در زنجیره μ ایمونوگلوبولین و زنجیره‌های آلفا و بتای TCR، دمین‌های درونی درون غشایی (TM) و سیتوپلاسمی (CYT) از اگزون‌های مختلف و جدا از هم رمز می‌شوند.

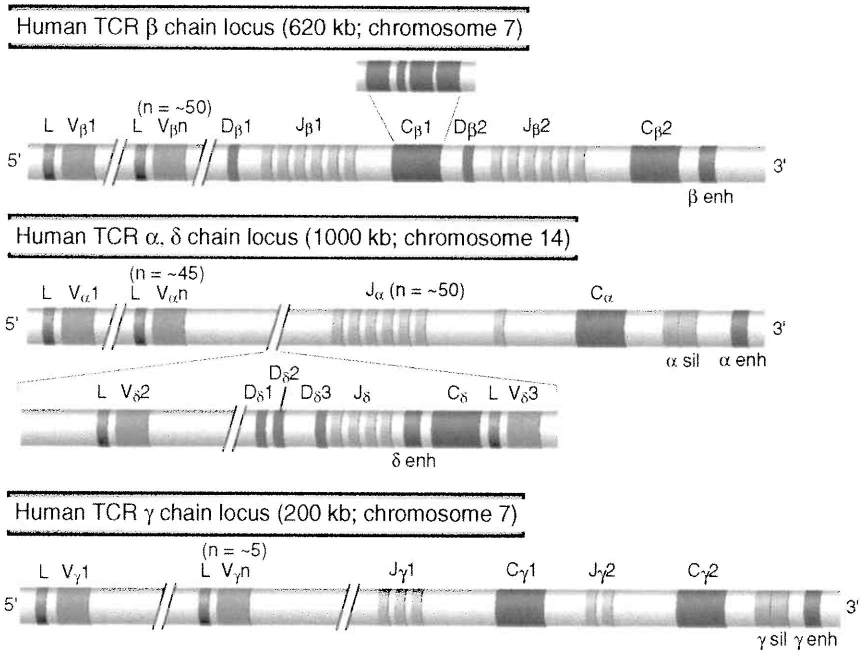
قطعات V و J، سومین ناحیه بسیار متغیر (هم‌چنین ناحیه تعیین‌کننده مکمل سه[1] یا CDR3 نیز نامیده می‌شود) در زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین و دمین‌های متغیر (V) زنجیره بتای TCR را تشکیل می‌دهند. در زنجیره سبک ایمونوگلوبولینی، توالی‌های اتصالی بین قطعات V و J بازآرایی شده و هم‌چنین قطعه J، سومین ناحیه بسیار متغیر را ایجاد می‌کنند. نواحی CRD1 و CRD2 در سلول پایه با قطعه ژنی V رمز می‌شوند. دمین‌های V و C مولکول‌های ایمونوگلوبولینی دارای ویژگی‌های مشترک ساختمانی شامل نوعی ساختمان سوم پروتئینی به نام چین‌خوردگی ایمونوگلوبولینی[2] می‌باشند. همان‌طور که در فصل پنجم بیان شد، پروتئین‌هایی که دارای این ساختار هستند، از اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها[3] به‌شمار می‌آیند.

توالی‌های غیررمزکننده در جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین نقش مهمی در نوترکیبی و بروز ژن دارند. همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد، توالی‌هایی که روند نوترکیبی قطعات ژنی مختلف را هدایت می‌کنند در مجاورت قطعات رمزکننده ژن‌های ایمونوگلوبولینی قرار دارند و عبارتند از: راه‌اندازهای ژن V و دیگر عوامل تنظیم‌کننده Cis-acting نظیر نواحی کنترل جایگاه ژنی، افزایش‌دهنده‌ها[4]، که تنظیم‌کننده بروز ژن در سطح رونویسی می‌باشند.

سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی TCR

جایگاه ژنی TCR در ژن پایه (رده زاینده) شامل قطعات ژنی V و J بوده که قطعات ژنی J در فرادست اگزون‌های

1. Complementarity-determining region 3
2. Ig fold
3. Ig superfamily
4. Enhancers



شکل ۶-۸. سازمان‌یابی جایگاه ژنی TCR انسان در ژن رده زاینده. جایگاه‌های ژنی زنجیره آلفا، بتا، گاما و دلتای TCR نشان داده شده است. اگزون و اینترون‌ها در مقیاس حقیقی خود ترسیم نشده‌اند و ژن‌های کاذب غیرکارکردی (غیرکارا) نیز نشان داده نشده‌اند. هر ژن C به‌صورت مستطیل مجزا نشان داده شده است که خود شامل چندین اگزون می‌باشد، همانند آن‌چه برای جایگاه $C\beta1$ مشخص گردیده است. قطعه‌های ژنی به‌ترتیب زیر می‌باشد: L= راهبر (به‌طور معمول توالی پیام نیز نامیده می‌شود)؛ V= متغیر؛ D= ثابت؛ enh= افزاینده؛ sil= خاموش‌کننده (توالی‌هایی که رونویسی ژن TCR را کنترل می‌کنند).

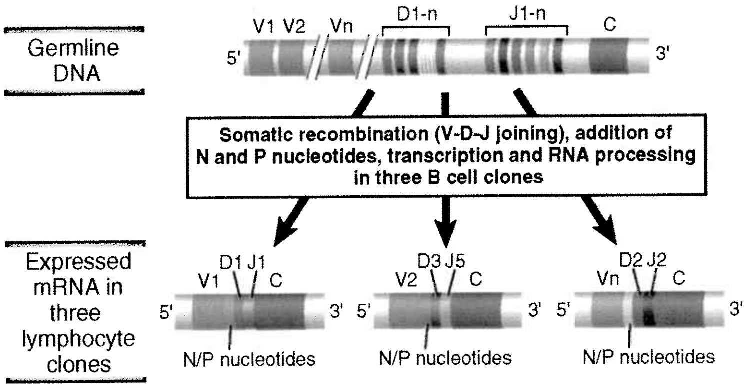
ناحیه C قرار دارند (شکل ۶-۸). در انسان جایگاه ژنی زنجیره β دارای ۵۰ قطعه V، ۲ قطعه D و ۱۲ قطعه ژنی J بوده و نیز در جایگاه ژنی زنجیره α، ۴۵ قطعه ν و ۵۰ قطعه J وجود دارد. جایگاه ژنی زنجیره γ و δ روی‌هم‌رفته قطعات ژنی کمتری نسبت به زنجیره‌های α و β دارند که در کل تنها ۷ قطعه ژن V دارند. فرادست هر ژن V موجود در TCR اگزونی وجود دارد که پپتید راهبر را رمز می‌کند و فرادست هر اگزون راهبر، برای هر ژن V یک پروموتر وجود دارد. پروتئین‌های $TCR\beta$ و $TCR\delta$، دمین V با قطعات ژنی V، D و J رمز می‌شود در حالی که در پروتئین‌های $TCR\alpha$ و $TCR\gamma$، دمین ν تنها با قطعات ژنی ν و J رمز می‌شود.

در انسان در جایگاه ژنی بتای TCR $(C\beta)$ و زنجیره گامای CTR $(C\gamma)$ هر کدام دو ژن C و در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR $(C\alpha)$ و زنجیره دلتای TCR $(C\delta)$ هر کدام از ژن‌های ناحیه C از TCR از ۴ اگزون تشکیل شده است و رمزکننده ناحیه دمین شبه ایمونوگلوبولینی C خارج سلولی، ناحیه کوتاه لولا، قطعه درون غشایی و دنباله سیتوپلاسمی هستند.

ارتباط قطعات ژنی TCR با بخش‌هایی از پروتئین‌های TCR که از این قطعات ژنی رمز می‌شوند در شکل ۵B-۸ نشان داده شده است. همانند مولکول‌های ایمونوگلوبولین، دمین‌های V و C در TCR یک چین‌خوردگی ایمونوگلوبولینی با ساختار سوم دارند و بدین ترتیب TCR نیز عضوی از پروتئین‌های ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد.

نوترکیبی V(D)J

سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی Ig و TCR در ژن رده زاینده



شکل ۷-۸. تنوع ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن. از یک DNA ژن رده زاینده (ژن پایه) ممکن است توالی‌های DNA نوترکیب یا mRNA هایی حاصل شوند که در نقاط اتصالی V-D-J با یکدیگر متفاوت هستند. در مثال نشان داده شده، سه mRNA گیرنده آنتی‌ژنی مختلف از یک DNA ژن پایه تولید شده‌اند که این امر از طریق به‌کارگیری قطعات ژنی متفاوت و افزوده شدن نوکلئوتیدها در نقاط اتصال قطعات ژنی صورت می‌گیرد.

که در بخش پیشین بیان شد، در همه انواع سلول‌های بدن یکسان است. ژن‌های پایه نمی‌توانند به mRNA تولیدکننده پروتئین‌های گیرنده آنتی‌ژنی رونویسی شوند. ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی کارآمد، فقط در لنفوسیت‌های B و T در حال تکامل، متعاقب وقایع بازآرایی DNA ایجاد می‌گردند. در بازآرایی DNA به‌طور اتفاقی قطعات ژنی V، (D) و J انتخاب گردیده و در کنار هم قرار می‌گیرند.

روند نوترکیبی V(D)J در هر جایگاه Ig یا TCR شامل انتخاب یک ژن V، یک قطعه J و یک قطعه D زمانی‌که وجود دارد) در هر لنفوسیت و سپس بازآرایی قطعات ژنی مزبور و کنار هم قرار گرفتن آن‌ها برای ایجاد هر اگزون V(D)J می‌باشد. این اگزون V(D)J رمزکننده ناحیه متغیر پروتئین گیرنده آنتی‌ژن است (شکل ۷-۸). در جایگاه‌های ژنی زنجیره سبک Ig و زنجیره‌های آلفا و گامای TCR که فاقد قطعات ژنی D می‌باشند، روند بازآرایی شامل انتخاب تصادفی و اتصال یک قطعه V به قطعه J است. جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین Ig و زنجیره‌های بتا و دلتا TCR واجد قطعات ژنی D می‌باشند و بنابراین در این جایگاه‌ها روند بازآرایی شامل دو مرحله متمایز از هم است. ابتدا اتصال D به J صورت گرفته و سپس یک قطعه V به قطعه ادغام‌شده DJ متصل می‌شود. هر یک از روندهای بازآرایی شامل چندین مرحله متوالی می‌باشد. نخست باید کروماتین در نواحی اختصاصی کروموزوم گیرنده آنتی‌ژن باز شده تا قطعات ژنی در دسترس آنزیم‌های پیش برنده روند نوترکیبی قرار گیرند. سپس دو قطعه ژنی انتخاب شده با وجود آنکه در کروموزوم دور از هم می‌باشند، باید در کنار هم قرار گیرند. در مرحله بعد در انتهای رمزکننده این دو قطعه، شکستگی ایجاد شده و نوکلئوتیدهایی به انتهای شکسته شده افزوده و یا حذف می‌شود. سرانجام انتهای پردازش شده برای تولید ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن منحصر به فرد که به‌طور کارآمدی رونویسی می‌شوند، متصل می‌گردند. نواحی C در فرودست اگزون V(D)J بازآرایی شده قرار داشته و با اینترون J-C در ژن رده زاینده از هم جدا شده‌اند. این اگزون بازآرایی شده برای ایجاد رونوشت RNA اولیه (هسته‌ای) رونویسی می‌شود. برش و پیوند RNA موجب کنار هم قرار گرفتن اگزون راهبر، اگزون V(D)J و اگزون‌های ناحیه C گردیده و mRNAای را شکل می‌دهد که در ریبوزوم‌های متصل به غشا ترجمه می‌شود و یکی از زنجیره‌های گیرنده آنتی‌ژنی را می‌سازد. شکل مختلف پیوند قطعات V، D و J و هم‌چنین اضافه‌شدن و یا حذف نوکلئوتیدها در نواحی اتصال موجب ایجاد تنوعی عظیم در

گیرنده‌های آنتی‌ژن می‌شود (در ادامه با جزئیات شرح داده خواهد شد).

شناسایی پیام‌هایی که نوترکیبی V(D)J را پیش می‌برند

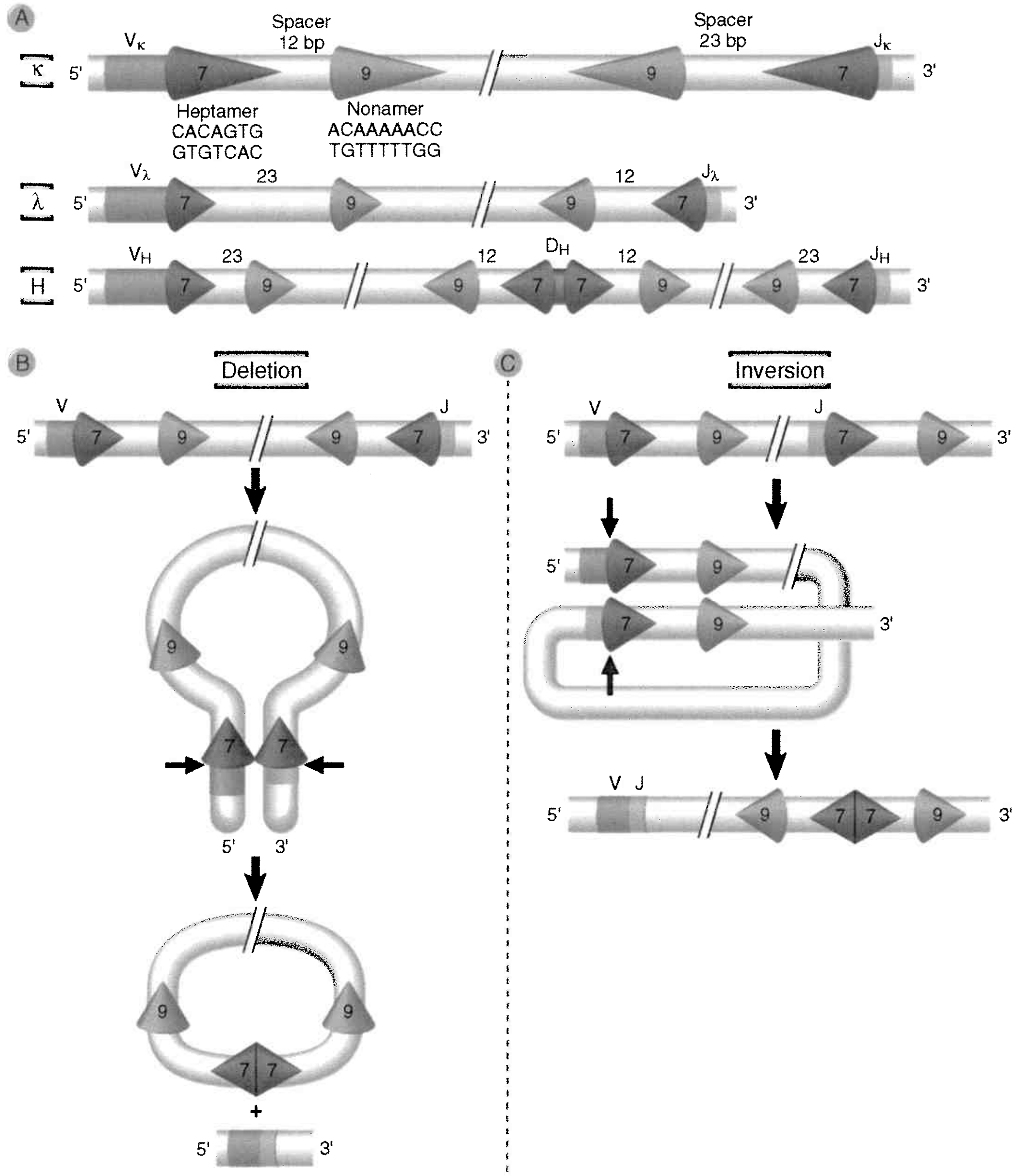
پروتئین‌های اختصاصی لنفوسیت که پیش‌برنده نوترکیبی V(D)J هستند، توالی‌های خاصی از DNA به نام توالی‌های پیام نوترکیبی[1] (RSSs) را شناسایی می‌کنند. این توالی‌ها (RSSها) در سمت ´۳ قطعه ژنی V و ´۵ هر قطعه J و دو طرف قطعات D قرار دارند (شکل ۸A-۸). توالی پیام نوترکیبی از یک قطعه ثابت هفت نوکلئوتیدی به نام هپتامر که به‌طور معمول CACAGTG می‌باشد و در مجاورت رشته رمزکننده قرار دارد؛ و هم‌چنین یک توالی فاصله‌گذار ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتیدی متغیر و یک توالی ۹ نوکلئوتیدی غنی از A-T به نام نونامر، تشکیل شده‌اند. توالی‌های فاصله‌گذار ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتیدی به شکلی هستند که به ترتیب به‌طور تقریبی در یک یا دو چرخش مولکول DNA قرار گرفته و باعث می‌شوند که توالی‌های هپتامر و نانومر در وضعیتی قرار گیرند که به‌طور هم‌زمان در دسترس آنزیم‌های مسئول روند نوترکیبی قرار بگیرند.

در طی نوترکیبی V(D)J، شکستگی‌ها در دو رشته بین هپتامر RSS و توالی رمزکننده V، D یا J مجاور ایجاد می‌شود. برای مثال در نوترکیبی V به J در زنجیره سبک Ig بخش ´۳ قطعه V و بخش ´۵ قطعه J می‌شکنند. DNA دورشته‌ای بین قطعات، شامل انتهاهای پیام (انتهاهایی که دارای هپتامر و باقی‌مانده توالی پیام نوترکیبی هستند) به شکل یک حلقه برداشته می‌شود. این رویداد همراه اتصال انتهاهای رمزکننده V و J به یکدیگر می‌باشد (شکل ۸B-۸). برخی از ژن‌های V به‌خصوص در جایگاه ژنی کاپای Ig، در همان موقعیت قطعات J قرار گرفته‌اند؛ به‌عبارتی، توالی‌های پیام نوترکیبی ´۵ قطعات V و ´۳ قطعات J به سمت یکدیگر نیستند. در این موارد DNA بین قطعات، معکوس شده و اگزون‌های V و J به نحوه صحیحی ردیف می‌شوند. به این صورت توالی‌های پیام نوترکیبی ادغام‌شده با هم حذف نشده و در کروموزوم باقی می‌مانند (شکل ۸C-۸). بیش‌تر بازآرایی‌های ژن Ig یا TCR در نتیجه حذف ایجاد می‌شوند؛ هر چند که بازآرایی با روند معکوس در بیش از ۵ درصد بازآرایی‌های جایگاه ژنی کاپا روی می‌دهد. نوترکیبی فقط در صورتی بین دو قطعه ایجاد خواهد شد که یکی از آن‌ها دارای توالی فاصله‌گذار ۱۲ و دیگری ۲۳ نوکلئوتیدی باشد؛ این امر به قانون ۱۲/۲۳ مشهور است. بنابراین قطعه رمزکننده با RSS «یک چرخش[2]» اغلب با قطعه رمزکننده RSS «دو چرخش» متصل می‌گردد. نوع توالی‌های پیام نوترکیبی (یک چرخش یا دو چرخش) ضامن اتصال قطعه‌های ژنی مناسب به یکدیگر می‌باشند. برای نمونه، در جایگاه ژنی زنجیره سنگین Ig هر دو قطعه V و J دارای ۲۳ نوکلئوتید فاصله‌گذار می‌باشند، بنابراین نمی‌توانند به‌طور مستقیم به هم متصل شوند. در جایگاه ژنی مزبور، ابتدا باید D به J و سپس V به DJ متصل شود. امکان این نوع اتصال وجود دارد، زیرا قطعه D در هر دو طرف حاوی ۱۲ نوکلئوتید فاصله‌گذار است که اتصال D به J و سپس DJ به V را هدایت می‌کند. توالی‌های پیام نوترکیبی (RSSs) فقط در ژن‌های Ig و TCR وجود دارند. بنابراین نوترکیبی V(D)J فقط در ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی و نه ژن‌های دیگر، به‌وقوع می‌پیوندد.

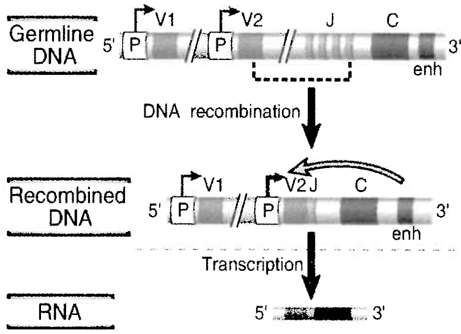
یکی از پیامدهای نوترکیبی V(D)J آن است که در این روند راه‌اندازها در سمت ´۵ ژن‌های V، در مجاورت افزاینده‌های فرودست واقع در ایترون‌های J-C و سمت ´۳ ناحیه C، قرار خواهند گرفت (شکل ۹-۸). این افزاینده‌ها فعالیت رونویسی راه‌اندازهای ژن V را به حداکثر می‌رسانند. بنابراین برای رونویسی حداکثری از ژن‌های بازآرایی شده V در لنفوسیت‌ها اهمیت دارند. ژن‌های Ig و TCR جایگاه‌هایی برای وقایع چندگانه نوترکیبی DNA در سلول‌های B و T هستند و هم‌چنین این جایگاه‌ها پس از نوترکیبی از نظر رونویسی فعال می‌باشند. بنابراین آن‌دسته از ژن‌ها متعلق به جایگاه‌های ژنی دیگر که به‌طور غیرطبیعی در مجاورت جایگاه‌های ژنی Ig و TCR قرار می‌گیرند احتمال دارد به‌طور نابه‌جا رونویسی شوند. چنین جابه‌جایی‌های کروموزومی به‌طور مکرر همراه با افزایش

---

1. Recombination signal sequences
2. One-turn



شکل ۸-۸.نوترکیبی V(D)J. توالی‌های DNA و سازوکارهایی که در نوترکیبی جایگاه ژنی Ig نقش دارند، نمایش داده شده است. توالی‌ها و سازوکارهای مشابهی در نوترکیبی جایگاه‌های ژنی TCR به کار می‌روند. **A.** توالی‌های ثابت هپتامر (۷ جفت باز) و نونامر (۹ جفت باز)، که با توالی‌های فاصله‌گذار ۱۲ یا ۲۳ جفت بازی از هم جدا شده‌اند. در مجاورت اگزون‌های V و J (برای جایگاه ژنی کاپا و لامبدا) یا اگزون‌های V، D و J (در جایگاه ژنی زنجیره H)، قرار دارند. ریکامبیناز V(D)J توالی‌های پیام نوترکیبی را شناسایی نموده و اگزون‌ها را در مجاورت هم قرار می‌دهد. **B,C.** نوترکیبی اگزون‌های V و V و J **(B)**. یا در صورتی که ژن V در راستای مخالف باشد با معکوس شدن DNA و اتصال قطعات ژنی مجاور صورت می‌گیرد **(C)**. پیکان‌های قرمز جایگاه‌های شکستن توالی‌های DNA ژن زاینده اولیه را بیش از اتصال مجدد به دیگر قطعات ژنی Ig یا TCR نشان می‌دهند.



شکل ۹-۸. تنظیم رونویسی ژن‌های Ig. نوترکیبی V-D-J توالی‌های راه‌انداز (در شکل با حرف P نشان داده شده است) را به نزدیکی توالی افزاینده (enh) انتقال می‌دهد. افزاینده رونویسی ژن V بازآرایی شده (N2، راه‌انداز فعال با پیکان سبزرنگ پررنگ نشان داده شده است) افزایش می‌دهد. بسیاری از ژن‌های گیرنده دارای یک ناحیه افزاینده در اینترون C-J و یکی دیگر در ′۳ ناحیه C می‌باشند. فقط افزاینده ′۳ در شکل رسیم شده است.

رونویسی از انکوژن‌ها روی می‌دهد و به‌نظر می‌آید یکی از عوامل ایجاد تومورهای لنفوئیدی باشند.

سازوکار نوترکیبی V(D)J

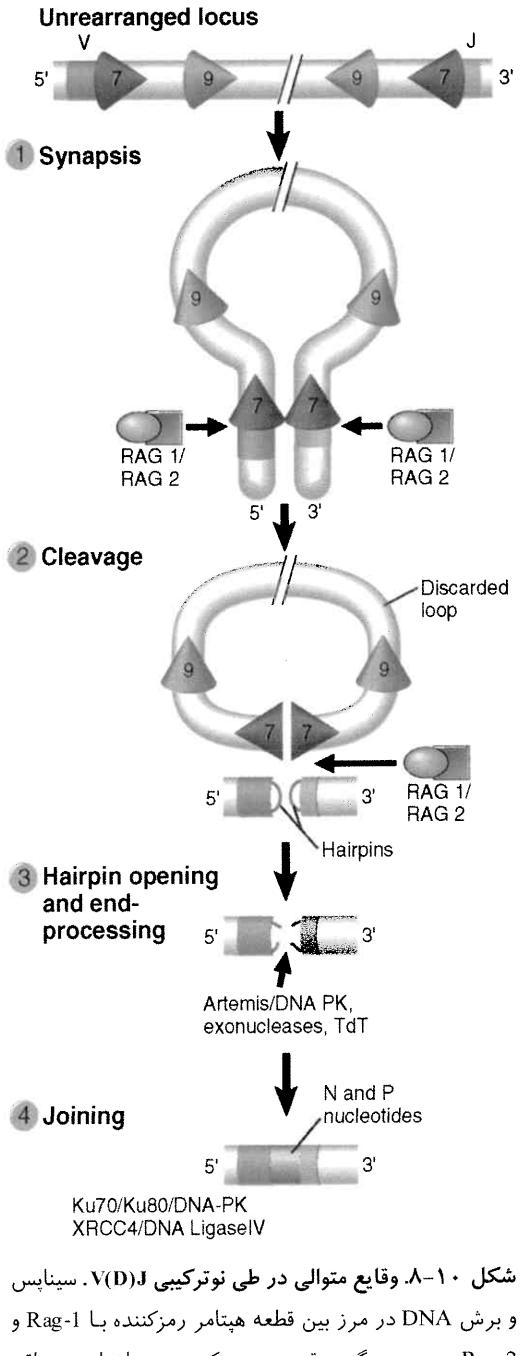
بازآرایی ژن‌های Ig و TCR نوع خاصی از نوترکیبی DNA ناهمسان[1] (غیرهمولوگ) است که در اثر فعالیت هماهنگ چند آنزیم صورت می‌گیرد. برخی از این آنزیم‌ها فقط در لنفوسیت‌های در حال تکامل وجود دارند و برخی نیز از گروه آنزیم‌های ترمیم شکستگی DNA دو رشته‌ای[2] (DSBR) هستند و در همه سلول‌های یافت می‌شوند. اگرچه سازوکار نوترکیبی V(D)J تا حدودی به خوبی شناخته شده و قرارگرفتن جایگاه اختصاصی برای ماشین نوترکیبی هنوز مشخص نشده است. احتمال دارد در سلول‌های B و T در حال تکامل، دسترسی جایگاه‌های Ig و TCR برای آنزیم‌های میانجی نوترکیبی از طریق چندین سازوکار تنظیم شود. این سازوکارها شامل تغییرات اپی‌ژنتیک در ساختار کروماتین و DNA (پیش‌تر گفته شد) و فعالیت رونویسی پایه در جایگاه ژنی می‌باشند.

روند نوترکیبی V(D)J را می‌توان به چهار رویداد متوالی و متمایز از هم تقسیم نمود (شکل ۱۰-۸).

۱. ***سیناپس (پیوندگاه):*** بخش‌هایی از کروموزوم گیرنده آنتی‌ژن در دسترس ماشین نوترکیبی قرار می‌گیرد. در این مرحله دو قطعه رمزکننده انتخاب شده و RSSهای مجاور آن‌ها از طریق حلقه‌شدن کروموزوم کنار یکدیگر قرار می‌گیرد. این حالت برای مراحل برش، پردازش و اتصال بعدی حفظ می‌گردد.

۲. ***برش:*** دو رشته DNA به شکل آنزیمی در نقاط اتصال توالی رمزکننده RSS بریده می‌شود. این آنزیم‌ها مختص سلول‌های لنفاوی می‌باشند. دو پروتئین رمز شده از ژن‌های اختصاصی لنفوئیدی به نام ژن فعال‌کننده نوترکیبی یک[3] و ژن فعال‌کننده نوترکیبی دو[4] (Rag-1 و Rag-2) مجموعه چهارواحدی (تترامری) را شکل می‌دهند که نقش مهمی در نوترکیبی V(D)J ایفا می‌نماید. مجموعه Rag-1/Rag-2 هم‌چنین ریکامبیناز V(D)J[5] نیز خوانده می‌شود. پروتئین Rag-1 در روشی مشابه یک اندونوکلئاز محدودکننده[6]، توالی DNA را در محل اتصال بین هپتامر و قطعه رمزکننده شناسایی می‌نماید و آن را می‌شکند. البته این آنزیم زمانی فعال است که با پروتئین rag-2 مجموعه‌ای را تشکیل داده باشد. احتمال دارد پروتئین Rag-2 در اتصال مجموعه چهار واحدی Rag-1/Rag-2 به دیگر پروتئین‌ها نقش داشته باشد. از جمله این پروتئین‌ها می‌توان به عوامل در دسترس[7] اشاره نمود که باعث می‌شوند مجموعه چهار واحدی Rag-1/Rag-2 در زمان‌های خاص و در مراحل معینی در تکامل لنفوسیت به توالی جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن «باز شده»، متصل گردند. Rag-1 و Rag-2 در نگهداری قطعات ژنی در کنار هم، طی روند

1. Nonhomologous DNA recombination
2. DNA double-stranded break repair (DSBR) enzymes
3. Recombination activating gene 1
4. Recombination activating gene 2
5. V(D)J recombinase
6. Restriction endonuclease
7. Accessibility factors



شکل ۱۰-۸. وقایع متوالی در طی نوترکیبی V(D)J. سیناپس و برش DNA در مرز بین قطعه هپتامر رمزکننده با Rag-1 و Rag-2 صورت می‌گیرد. قسمت رمزکننده و ساختار سنجاقی شکل با اندونوکلئاز Artemis باز شده و انتهاهای شکسته‌شده با ماشین NHEJ ترمیم می‌گردند.

چین‌خوردگی یا سیناپس کروموزومی نقش دارند. سپس Rag-1 برشی (در یک رشته) بین انتهای قطعه رمزکننده و هپتامر ایجاد می‌نماید. گروه OH آزاد شده سمت ′۳ قطعه رمزکننده سپس به اتصال فسفودی‌استر رشته دیگر حمله کرده و ساختار سنجاقی کووالانی[۱] ایجاد می‌کند. انتهای توالی پیام (شامل هپتامر و باقی‌مانده RSS) ساختار سنجاقی ایجاد نمی‌کند، بلکه یک انتهای DNA دورشته‌ای غیرچسبنده[۲] (کند یا صاف) شکل داده که پردازش نیز نمی‌گردد. شکستگی DNA دورشته‌ای موجب ایجاد یک ساختار سنجاقی بسته از قطعه رمزکننده می‌شود که در این ساختار قطعه رمزکننده در کنار ساختار سنجاقی بسته انتهای قطعه رمزکننده دیگر قرار می‌گیرد. بدین ترتیب انتهاهای دو توالی پیام غیرچسبنده، پشت سر هم قرار می‌گیرند. Rag-1 و Rag-2 افزون بر برش در DNA دورشته‌ای، موجب نگهداری انتهای ساختارهای سنجاق سری و انتهاهای غیرچسبنده در کنار یکدیگر، پیش از تغییر انتهاهای قطعات رمزکننده و روند اتصال، نیز می‌شوند.

ژن‌های Rag، اختصاصی سلول‌های لنفوئیدی بوده و فقط در سلول‌های B و T در حال تکامل بارز می‌شوند. پروتئین‌های Rag به‌طور عمده در مراحل G_0 و G_1 از چرخه سلولی بارز شده و در سلول‌های در حال تکثیر غیرفعال هستند. به نظر می‌آید محدود بودن برش DNA و نوترکیبی به مراحل G_1 و G_2 از چرخه سلولی خطر تولید برش‌های نامناسب در DNA را طی همانندسازی DNA و همچنین روند میتوز، به حداقل می‌رساند. موش‌های بدون ژن‌های Rag-1 و Rag-2 کارآمد (موش‌های حذف ژن شده در Rag) در تکامل لنفوسیت‌های B و T نقص داشته و نیز نقص در Rag-1 یا Rag-2 به‌ندرت موجب بیماری SCID می‌شود که در آن بیماران هیچ‌کدام از لنفوسیت‌ها را ندارند.

۳. ***بازشدن ساختار سنجاقی و پردازش انتهای توالی رمزکننده:*** انتهای توالی‌های رمزکننده بریده‌شده (اما نه انتهاهای پیام RSS) در اثر اضافه‌شدن یا حذف بازها

---

1. Covalent hairpin
2. Blunt double-stranded DNA terminus

تغییر می‌یابد، بنابراین باعث ایجاد تنوع می‌گردد. پس از ایجاد برش در دو رشته DNA، ساختارهای سنجاقی باید در ناحیه اتصال قطعات رمزکننده باز شوند. اضافه شدن یا حذف بازها از انتهاهای رمزکننده سبب افزایش تنوع می‌گردد. Artemis* نوعی اندونوکلئاز است که ساختارهای سنجاقی در انتهاهای قطعات رمزکننده را باز می‌کند. در غیاب Artemis، ساختارهای سنجاقی باز نشده و سلول‌های T و B بالغ نیز تولید نمی‌شوند. جهش در ژن ARTEMIS موجب بروز نوعی سلول‌های T و B است (بازگشت به فصل ۲۱). نوعی آنزیم اختصاصی لنفوئیدی دیگر به نام ترمینال داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز[1] (TdT) بازها را به انتهاهای شکسته DNA اضافه می‌کند. این آنزیم در ادامه همین فصل در قسمت مربوط به تنوع اتصالی مورد بحث قرار می‌گیرد.

۴. ***اتصال:*** انتهاهای توالی رمزکننده بریده‌شده و هم‌چنین انتهاهای توالی‌های پیام، کنار یکدیگر قرار گرفته و با روند ترمیم شکستگی DA دو رشته‌ای، که در همه سلول‌ها وجود دارد، به هم متصل می‌شوند. این روند، اتصال انتهای توالی‌های ناهمسان[2] (غیرهومولوگ) یا NHEJ نامیده می‌شود. عوامل متعددی از اتصال انتهای توالی‌های ناهمسان شرکت دارند. Ku70 و Ku80 پروتئین‌های متصل‌شونده به انتهای DNA هستند. این پروتئین‌ها به نقاط شکاف متصل و سبب فراخوانی زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA[3] (DNA-PK) می‌شوند. DNA-PK نوعی آنزیم ترمیم‌کننده DNA دورشته‌ای است. این آنزیم در موش‌های حامل جهش نقص ایمنی مرکب شدید scid اختلال دارد (بازگشت به فصل ۲۱). همانند موش‌های فاقد Rag، موش‌های SCID قادر به تولید لنفوسیت‌های بالغ نیستند. DNA-PK هم‌چنین Artemis را که در پردازش انتهاهای قطعات رمزکننده دخالت داشته و پیش‌تر بیان شد، فسفوریله و فعال می‌کند. اتصال انتهای شکافته پردازش شده، با کمک DNA لیگاز IV[4] و XRCC4 (زیرواحد غیرکاتالیتیک اما ضروری DNA لیگاز IV) میانجی‌گری می‌باشد.

ایجاد تنوع در سلول‌های B و T

تنوع گنجینه‌های سلول B و T نه فقط از طریق ترکیب‌شدن تصادفی قطعات ژنی در حالت پایه خود ایجاد می‌شود، بلکه اضافه‌شدن یا حذف اتفاقی بازها در محل اتصال بین قطعات نیز در ایجاد این تنوع نقش دارد. سازوکارهای ژنتیکی مختلفی در ایجاد تنوع نقش دارند و اهمیت نسبی هر کدام از این سازوکارها در جایگاه‌های ژنی گیرنده‌های آنتی‌ژن مختلف، با یکدیگر تفاوت دارند (جدول ۱-۸).

- ***تنوع ترکیبی[5]. در وقایع نوترکیبی V(D)J چندین قطعه ژن پایه شرکت دارند که اتصال تصادفی و متفاوت این قطعات موجب تولید گیرنده‌های آنتی‌ژنی مختلف می‌شود.*** حداکثر تعداد ممکن اتصالات این قطعات ژنی به تعداد قطعات ژنی V، J و D (در صورت وجود) برای هر جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژنی مربوط می‌شود. بنابراین میزان تنوع ترکیبی که احتمال دارد در هر جایگاه ژنی ایجاد شود بازتابی از قطعات ژنی V، J و D در ژن پایه می‌باشد. پس از نوترکیبی سوماتیک و بروز زنجیره‌های گیرنده آنتی‌ژن، تنوع ترکیبی در اثر کنار هم قرارگرفتن تصادفی دو ناحیه V مختلف (یعنی V_H و V_L در مولکول‌های Ig و V_H و V_L در مولکول‌های TCR) افزایش می‌یابد. بنابراین ازنظر تئوری، تنوع ترکیبی کل، حاصل مجموع تنوع ترکیبی در هر کدام از دو زنجیره متصل به هم می‌باشد. احتمال دارد میزان واقعی تنوع ترکیبی در گیرنده‌های Ig و TCR بارزشده در هر فرد به مقدار قابل توجهی کم‌تر از میزان حداکثر آن از نظر تئوری باشد. زیرا همه نوترکیب‌های قطعات ژنی احتمال یکسانی برای بروز ندارند. افزون بر این همه ترکیب‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig و زنجیره آلفا و بتای TCR منجر به ایجاد گیرنده‌های کارآمد آنتی‌ژن نمی‌شوند. شایان‌توجه است

---

* نام این آنزیم در متن اصلی کتاب به هر دو شکل Artemis و ARTEMIS نوشته شده است.

1. Terminal deoxyucleotidyl transforase
2. Nonhomologous end joining
3. DNA-dependent protein kinase
4. DNA ligase IV
5. Combinatorial diversity

جدول ۱-۸. سازوکارهای گوناگون در ایجاد تنوع در ژن‌های Ig و TCR

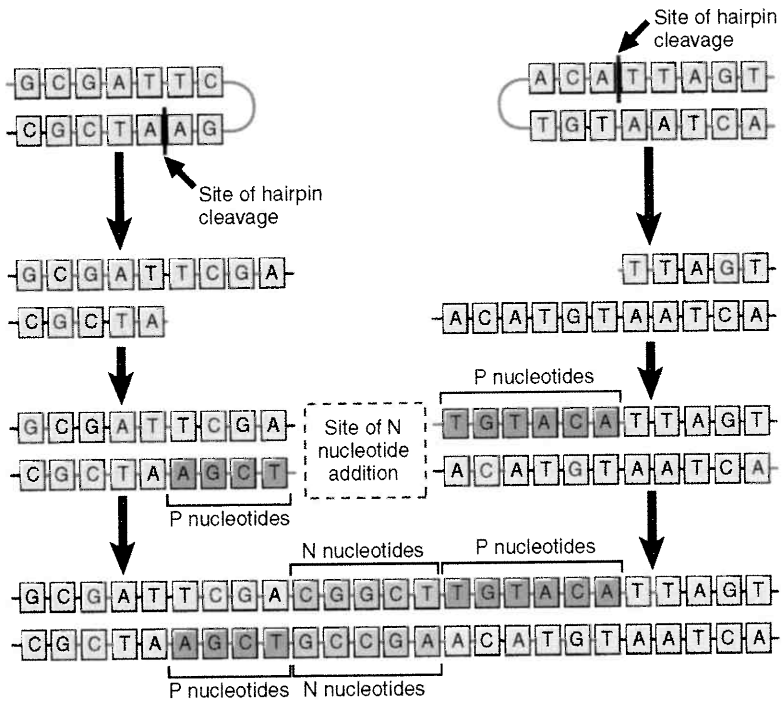
سازوکار	Ig			TCR αβ		TCR γδ	
	زنجیره	κ	λ	α	β	γ	δ
قطعات متغیر (V)	۴۵	۳۵	۳۰	۴۵	۵۰	۵	۲
قطعات تنوع (D)	۲۳	۰	۰	۰	۲	۰	۳
حضور قطعات D در هر سه قالب رمزکننده	نادر	–		–	اغلب	–	اغلب
تنوع ناحیه N	D-J-,V-D	وجود ندارد		V-J	D-J,V-D	V-J	V-D1,D1-D2,D1-J
قطعات اتصال (J)	۶	۵	۴	۵۵	۱۲	۵	۴
کل گنجینه بالقوه ناشی از تنوع اتصالی	حدود 10^{11}			حدود 10^{16}		حدود 10^{18}	

تعداد گیرنده‌های آنتی‌ژنی که به‌طور بالقوه با تنوع اتصالی ایجاد می‌شوند بیش‌تر از تعدادی است که در اثر نوترکیبی قطعات ژنی V و D و J حاصل می‌شوند. اگرچه حداکثر تعداد پروتئین‌های Ig و TCR که ممک است بارز شوند، بسیار زیاد است، اما تخمین زده می‌شود که هر فرد دارای 10^7 کلون از سلول‌های B و T با ویژگی اختصاصی بودن و گیرنده‌های مختلف می‌باشد. به‌عبارتی دیگر، در حقیقت فقط بخش کوچکی از گنجینه بالقوه سلول‌های T و B بارز می‌شوند.

که تعداد قطعات J ،V و D در هر جایگاه ژنی محدود است (بازگشت به جدول ۱-۸). بنابراین حداکثر تعداد احتمالی ترکیب‌ها در مقیاس چند صد هزار می‌باشد. این مقدار کمتر از میزان واقعی تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های بالغ است.

- ***تنوع اتصالی***[1]. ***بیشترین بخش از تنوع در گیرنده‌های آنتی‌ژنی در اثر حذف یا اضافه‌شدن نوکلئوتیدها بین قطعات V و D، D و J یا V و J در هنگام اتصال این قطعات به هم ایجاد می‌گردد.*** یک راه برای ایجاد تنوع در صورتی است که اندونوکلئازها نوکلئوتیدهایی را از توالی‌های ژن پایه در انتهاهای قطعات درحال نوترکیبی حذف کنند. افزون بر این، توالی‌های نوکلئوتیدی جدیدی که در ژن رده زاینده وجود نداشته‌اند، احتمال دارد در محل اتصال افزوده شوند (شکل ۱۱-۸). همانطورکه پیشتر بیان شد، قطعات رمزکننده‌ای (مانند قطعات ژنی V و J) که با Rag-1 شکسته شده‌اند و حلقه‌های سنجاقی‌شکل را ایجاد کرده‌اند. انتهای آنها با Artemis به‌طور نامتقارنی شکافته می‌شود، به‌طوری‌که یک رشته از DNA طویل‌تر از دیگری است. پیش از اتصال دو قطعه، رشته کوتاه‌تر باید با نوکلئوتیدهای مکمل رشته طویل‌تر کامل شود. نوکلئوتیدهای افزوده‌شده به رشته کوتاه‌تر را نوکلئوتیدهای P[2] می‌گویند و افزوده‌شدن آنها توالی‌های جدیدی را در محل اتصال V-D-J ایجاد می‌کند. سازوکار دیگر تنوع اتصالی، افزوده‌شدن اتفاقی و بدون الگوی حداکثر ۲۰ نوکلئوتید، به نام نوکلئوتیدهای N[3]، می‌باشد (بازگشت به شکل ۱۱-۸). تنوع ناحیه N در زنجیره‌های سنگین Ig و زنجیره‌های گاما و بتای TCR رایج‌تر از زنجیره‌های کاپا و لامبدا در Vg است. افزوده‌شدن نوکلئوتیدهای جدید با آنزیمی به‌نام ترمینال داکسی‌نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهای (TdT) صورت می‌گیرد. در موش‌های حذف ژن‌شده فاقد TdT، تنوع گنجینه‌های سلول B و T به‌طور اساسی کمتر از موشهای طبیعی است. افزوده شدن نوکلئوتیدهای P و نوکلئوتیدهای N در جایگاه‌های نوترکیبی احتمال دارد موجب تغییر قالب[4] شود و از لحاظ تئوری در دوسوم موارد، این ژن‌ها نمی‌توانند پروتئین‌های کارآمدی تولید نمایند، اما چنین رویداد ناکارآمدی هزینه‌ای است که برای ایجاد تنوع پرداخت می‌شود.

1. Junctional diversity
2. P nucleotides
3. N nucleotides
4. Frame shift



شکل ۱۱-۸. تنوع اتصالی. در طی اتصال قطعات ژنی مختلف افزوده شدن یا حذف نوکلئوتیدها منجر به تولید توالی نوکلئوتیدی و اسیدآمینه‌ای جدیدی در ناحیه اتصال می‌شود. نوکلئوتید (توالی‌های P) احتمال دارد به ساختارهای سنجاقی که به‌طور نامتقارن شکافته شده‌اند، به‌طریقه وابسته به الگو افزوده شوند. نوکلئوتیدهای دیگر (نواحی N) احتمال دارد به جایگاه‌های اتصال VD، VJ یا DJ در روشی بدون الگو از طریق فعالیت آنزیم TdT افزوده شوند. این نوکلئوتیدهای افزوده شده توالی‌های جدیدی را که در توالی‌های ژن رده زاینده وجود ندارند، تولید می‌کنند.

به‌علت وقوع تنوع اتصالی مولکول‌های آنتی‌بادی و TCR بیش‌ترین میزان تنوع را در نواحی اتصال ناحیه متغیر (V) و ناحیه ثابت (C) نشان می‌دهند که این ناحیه شکل‌دهنده سومین ناحیه بسیار متغیر یا CDR3 است (بازگشت به شکل ۵-۸). در حقیقت، به‌دلیل تنوع اتصالی، تعداد توالی‌های مختلفی که در نواحی CDR3 مولکول Ig و TCR حضور دارند به‌مراتب بیش‌تر از تعدادی است که از قطعه‌های موجود در ژن پایه رمز می‌شوند. هم‌چنین نواحی CDR3 مولکول‌های Ig و TCR مهم‌ترین بخش‌هایی از این مولکول‌ها برای تعیین اختصاصی بودن برای اتصال به آنتی‌ژن می‌باشند (بازگشت به فصل‌های ۵ و ۷). بنابراین در گیرنده‌های آنتی‌ژن، بیش‌ترین تنوع در آن نواحی به‌وجود می‌آید که بیش‌ترین اهمیت را برای اتصال به آنتی‌ژن دارند.

اگرچه از نظر تئوری تعداد پروتئین‌های Ig و TCR که قابل تولید هستند بسیار زیاد است (بازگشت به جدول ۱-۸)، ولی شمار واقعی ژن‌های Ig و TCR بازرشده در هر فرد فقط به حدود 10^7 می‌باشد. این امر نشان می‌دهد که اکثر گیرنده‌هایی که به‌طور اتفاقی تولید شده‌اند روندهای گزینش لازم برای بلوغ را طی ننموده‌اند.

یکی از کاربردهای بالینی شناخت تنوع اتصالی، تعیین نوع رده[1] توموری لنفاوی است که از سلول‌های B یا T منشأ می‌گیرند. این تست آزمایشگاهی به‌طور رایج برای تشخیص تومورهای مونوکلونال از تکثیر پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها در پاسخ به برخی از محرک‌های خارجی

1. Clonality

استفاده می‌شود. زیرا هر رده لنفوسیتی یک ناحیه CDR3 منحصر به فرد در گیرنده آنتی‌ژنی خود بروز می‌دهد که توالی نوکلئوتیدهای آن در محل نوترکیبی V(D)J، شاخص اختصاصی برای هر رده سلولی خواهد بود. بنابراین با تعیین طول نواحی اتصال ژن‌های Ig یا TCR در ضایعات مختلف سلول B یا T به کمک روش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز[1] (PCR)، می‌توان نشان داد که این ضایعات از یک کلون منشأ گرفته‌اند (نشانگر وجود تومور) و یا به‌طور مستقل از کلون‌های مختلف (دلالت بر تکثیر غیرنئوپلازی لنفوسیت‌ها) ایجاد شده‌اند. همین روش احتمال دارد برای شناسایی تعداد اندک سلول‌های توموری در خون یا بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

با این پیش زمینه، بحث بر روی تکامل لنفوسیت B و سپس بلوغ سلول‌های T ادامه خواهد یافت.

تکامل لنفوسیت B

وقایع اصلی در روند بلوغ (لنفوسیت‌های B شامل: بازآرایی و بروز ژن‌های ایمونوگلوبولین با ترتیبی منظم، گزینش و تکثیر سلول‌های B در حال تکامل در نقطه وارسی تولید پیش‌گیرنده آنتی‌ژن و سرانجام گزینش گنجینه سلول B بالغ هستند. پیش از تولد، تکامل لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای رده B در کبد جنین و پس از تولد در مغز استخوان انجام می‌گیرد. طی این روند بخش عمده‌ای از لنفوسیت‌های B از پیش‌ساز مزبور به سلول‌های B نابالغی که مولکول‌های IgM غشایی را بارز می‌کنند، تمایز می‌یابند. سلول‌های اخیر، مغز استخوان را ترک کرده و برای ادامه روند بلوغ به طحال می‌روند. در طحال سلول‌های B مشتق از رده سلول B فولیکولی، IgM و IgD را بر سطح خود بارز می‌نمایند. این سلول‌ها در طحال قابلیت بازگردش و تجمع در هر کدام از اعضای لنفوئید محیطی را کسب می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی که در فولیکول‌های لنفاوی مستقر شده‌اند، توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه و پاسخ به آن‌ها را دارند. در انسان تکامل یک سلول B بالغ از پیش‌ساز لنفوسیتی، حدود ۲ تا ۳ روز به طول می‌انجامد.

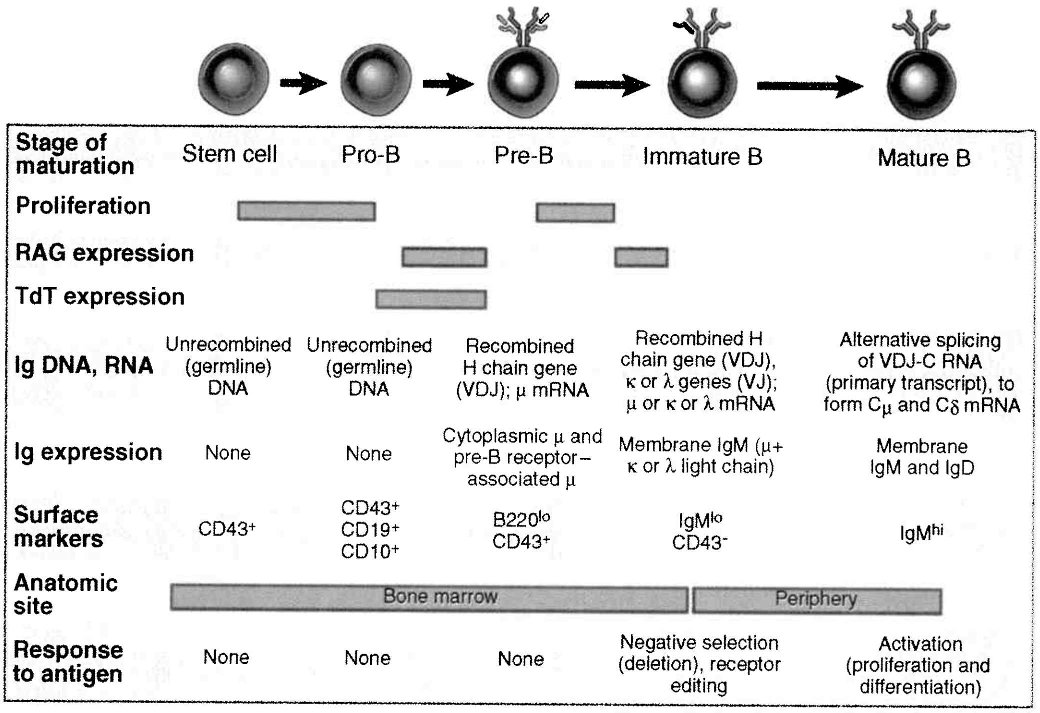
مراحل تکامل لنفوسیت B

سلول‌های رده لنفوسیت B در طی بلوغ، مراحل جداگانه‌ای را پشت سر می‌گذارند که مشخصه این مراحل بروز شاخص‌های سطحی سلول اختصاصی و الگوی خاصی از بروز ژن ایمونوگلوبولین می‌باشد (شکل ۱۲-۸). مراحل اصلی و وقایع در هر یک از این مراحل در ادامه بیان شده‌اند.

مراحل pro-B و پیش‌سلولی B (pre-B) از روند تکامل سلول B

نخستین سلولی که در مغز استخوان برای تبدیل به رده سلول‌های B متعهد می‌شود. سلول pro-B نام دارد. سلول‌های pro-B ایمونوگلوبولین تولید نمی‌کنند اما با تعیین حضور مولکول‌های غشایی اختصاصی رده سلول‌های B مانند CD19 و CD10 می‌توان آن‌ها را از دیگر سلول‌های نابالغ افتراق داد. پروتئین‌های Rag نخستین‌بار در این مرحله ظاهر می‌شوند و نخستین نوترکیبی ژن‌های Ig در جایگاه ژنی زنجیره سنگین به‌وقوع می‌پیوندد. این نوترکیبی، یک قطعه ژنی D و یک قطعه ژنی J را با حذف DNA حد واسط، کنار یکدیگر قرار می‌هد (شکل ۱۳A-۸). قطعات در سمت ´۵ قطعه D بازآرایی شده و قطعات J در سمت ´۳ بازآرایی شده تحت تأثیر این نوترکیبی قرار نمی‌گیرند (به‌طور مثال J2 D1 تا J6 در شکل ۱۳B-۸). پس از نوترکیبی D-J، یکی از شمار زیاد ژن‌های V به سمت ´۵ به واحد DJ متصل گردیده و اگزون VDJ را به‌وجود می‌آورد. در این مرحله همان قطعات V و D بین ژن‌های V و D بازآرایی شده، حذف می‌گردند. نوترکیبی V به DJ در جایگاه ژنی زنجیره H ایمونوگلوبولین فقط در پیش‌سازهای متعهد لنفوسیت B روی داده و رویدادی مهم در بروز Ig است، زیرا فقط ژن V بازآرایی شده رونویسی می‌گردد. آنزیم TdT که موجب افزوده شدن نوکلئوتیدهای N در نواحی اتصال قطعات ژنی می‌شود، به مقدار زیاد طی مرحله pro-B مقارن با نوترکیبی VDJ در جایگاه ژنی IgH، بارز می‌گردد. مقدار بروز TdT پیش از تکمیل نوترکیبی V-J ژن زنجیره سبک کاهش می‌یابد. بنابراین

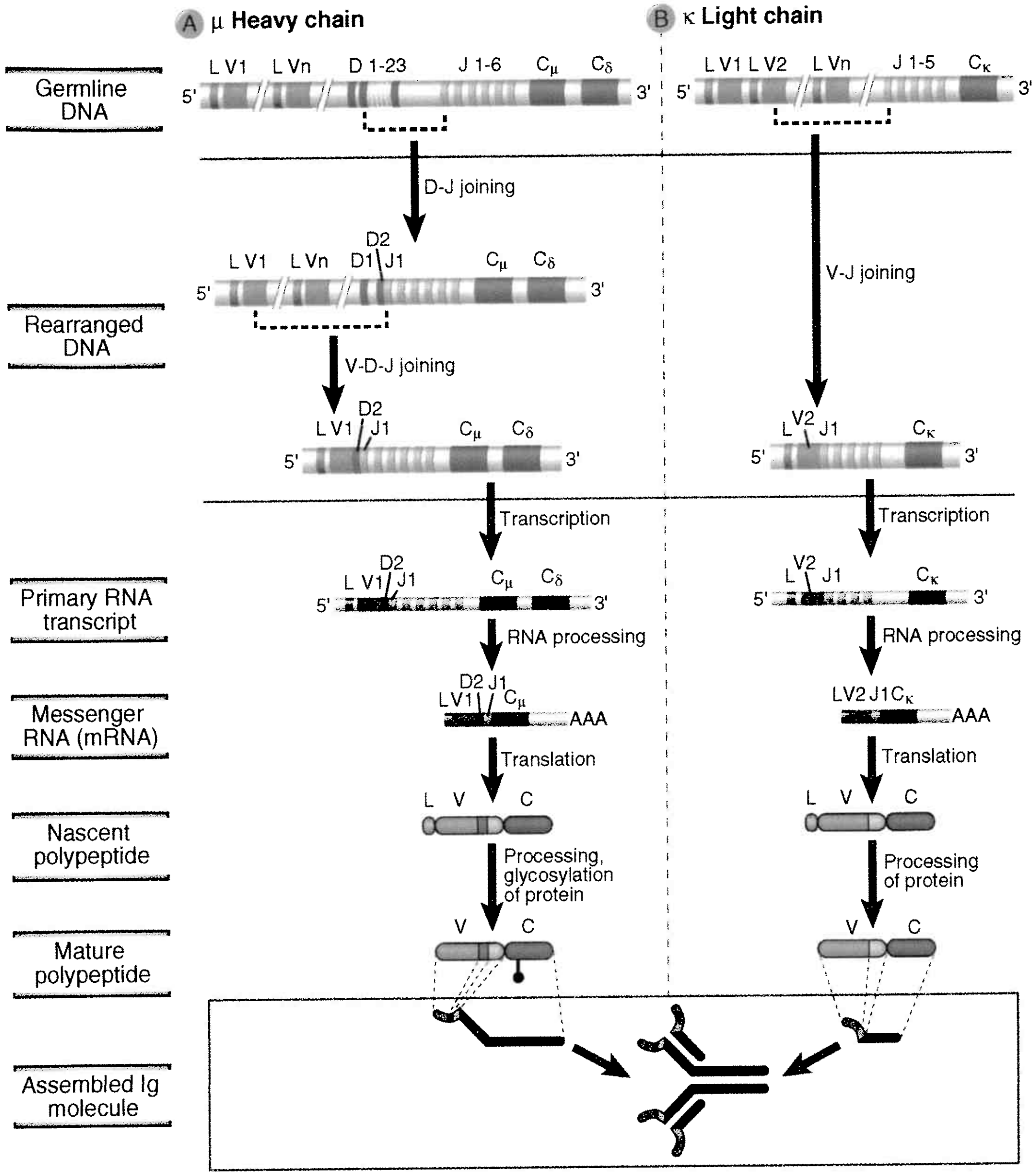
1. Polymerase chain reaction



شکل ۱۲-۸. مراحل بلوغ سلول B. شکل مراحل تکامل لنفوسیت B را از سلول بنیادی در مغز استخوان تا لنفوسیت B بالغ نشان می‌دهد. شاخص‌های سطحی متعددی، افزون بر آن‌چه نشان داده شده، برای شناسایی مراحل مختلف بلوغ سلول B مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تنوع اتصالی ناشی از افزوده‌شدن نوکلئوتیدهای N، در ژن‌های زنجیره سنگین بازآرایی شده در مقایسه با ژن‌های زنجیره سبک، به‌مقدار قابل توجهی بیش‌تر است. اگزون‌های ناحیه C زنجیره سنگین، با DNA دارای قطعات J دوردست و اینترون J-C از مجموعه VDJ جدا می‌مانند. سپس ژن زنجیره سنگین Ig بازآرایی شده، رونویسی می‌شود و یک نسخه اولیه که واجد مجموعه VDJ بازآرایی شده و اگزون‌های $C\mu$ می‌باشد، تولید می‌گردد. RNA هسته‌ای $C\mu$ در فرودست یکی از دو جایگاه پلی‌آدنیلاسیون حفاظت‌شده (ثابت) شکسته می‌شود و چندین نوکلئوتید آدنین، به نام دنباله پلی A، به انتهای ′۳ افزوده می‌شوند. RNA هسته‌ای دچار پیرایش[1] می‌شود. پیرایش نوعی روند برش و اتصال مجدد RNA بوده که در آن اینترون‌ها حذف می‌شوند و اگزون‌ها به یکدیگر اتصال می‌یابند. در مورد RNA مربوط به زنجیره μ، اینترون‌های بین اگزون VDJ و اولین اگزون جایگاه ژنی C و هم‌چنین بین هر یک از اگزون‌های ناحیه ثابت $C\mu$ بعدی، حذف می‌شوند. پیامد این وقایع تولید mRNA برای زنجیره سنگین μ است. اگر mRNA از جایگاه ژنی Ig که به نحوه صحیح بازآرایی شده، منشأ گرفته باشد، ترجمه این زنجیره سنگین μ بازآرایی‌شده منجر به سنتز پروتئین μ می‌گردد. برای این که یک بازآرایی، مولد[2] باشد (توای‌های رمزکننده مناسب داشته باشد)، بازهای حذف یا اضافه‌شده در نقاط اتصال قطعات ژنی باید مضرب صحیحی از عدد سه باشند. این امر تضمین‌کننده ایجاد ژن Ig آرایی شده است که قابلیت تولید نوع خاصی از پروتئین ایمونوگلوبولینی را

1. Splicing
2. Productive



شکل ۱۳-۸. نوترکیبی و بروز ژن زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین (Ig). توالی وقایع نوترکیبی DNA و بروز ژن زنجیره سنگین μ ایمونوگلوبولین (A) و زنجیره سبک زنجیره کاپای Ig (B) نشان داده شده است. در شکل قسمت (A)، ناحیه V زنجیره سنگین μ از اگزون‌های V1، D2 و J1 رمزدهی شده است. در قسمت (B)، ناحیه V زنجیره کاپا از اگزون‌های V2 و J1 رمزدهی گردیده است.

دارد. به‌طور تقریبی نیمی از سلول‌های pro-B در جایگاه H ایمونوگلوبولینی در حداقل یکی از کروموزوم‌ها، بازآرایی مولد دارند و می‌توانند پروتئین زنجیره سنگین μ را تولید کنند. فقط سلول هایی که بازآرایی مولد داشته‌اند، زنده می‌مانند و دچار تمایز بیش‌تری می‌شوند.

زمانی که بازآرایی مولد در زنجیره μ ایمونوگلوبولین رویداد، سلول pro-B ایجاد می‌گردد و از این پس به مرحله سلول pre-B (پیش سلول -B) تمایز می‌یابد. سلول‌های pre-B سلول‌های رده B در حال تکامل هستند که پروتئین μ تک واحدی را بارز کرده‌اند ولی هنوز باید جایگاه ژنی زنجیره سبک را بازآرایی نمایند. سلول pre-B زنجیره سنگین μ را بر سطح سلول همراه با پروتئین‌های دیگر، در نقش گیرنده سلول pre-B، بروز می‌دهد که این گیرنده در بلوغ سلول B نقش مهمی دارد.

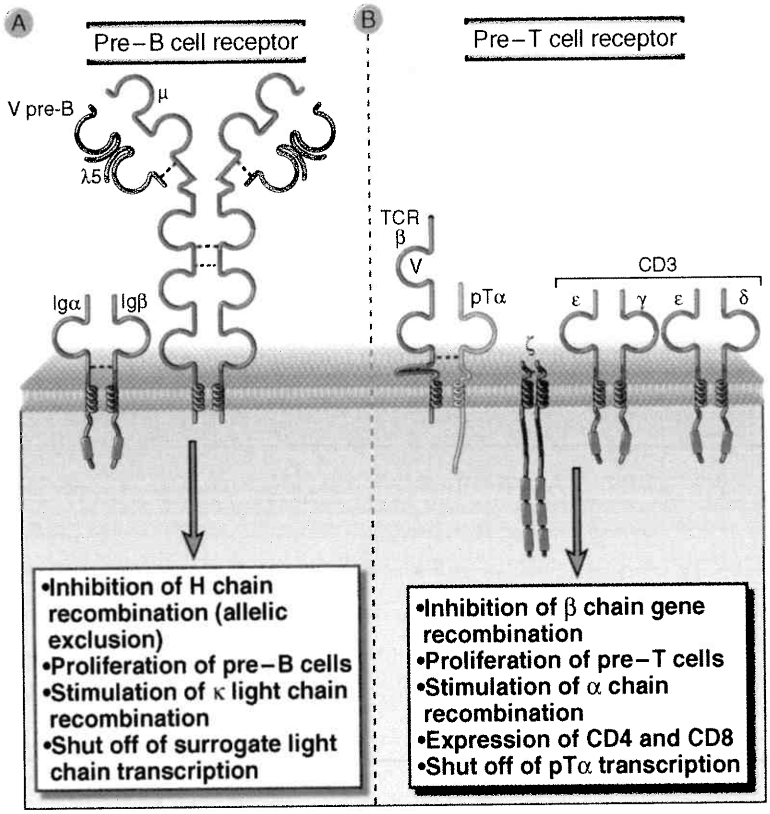
گیرنده سلول pre-B

مجموعه زنجیره سنگین μ، زنجیره‌های سبک جانشین و پروتئین‌های انتقال پیام $Ig\alpha$ و $Ig\beta$، نوعی پیش‌گیرنده آنتی‌ژنی را شکل می‌دهند که گیرنده سلول pre-B (pre-BCR) نامیده می‌شود. زنجیره سنگین μ به پروتئین‌های $\lambda5$ و V pre-B، زنجیره‌های سبک جانشین[1] نامیده می‌شوند، متصل می‌گردد. زنجیره‌های سبک جانشین از نظر ساختاری، همسان زنجیره‌های سبک کاپا و لامبدا بوده ولی متغیر نیستند (یعنی در همه سلول‌های pre-B یکسان می‌باشند). زنجیره‌های سبک جانشین فقط در سلول‌های pro-B و pre-B سنتز می‌شوند (شکل ۸-۱۴A). هم‌چنین $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ نیز بخشی از گیرنده سلول B در سلول‌های B بالغ را تشکیل می‌دهند (بازگشت به فصل ۷). پیام‌های ناشی از pre-BCR باعث تبدیل سلول pro-B به pre-B گردیده و هم‌چنین عامل تکثیر تکاملی سلول‌های رده B در مغز استخوان هستند. تاکنون مشخص نشده است که pre-BCR چه چیزی را شناسایی می‌کند، اما در حال حاضر اکثر پژوهش‌گران عقیده دارند که این گیرنده فعالیت خود را در روشی مستقل از لیگاند انجام می‌دهد و در اثر روند هم‌آوری فعال می‌گردد (یعنی گیرنده‌ای که به‌طور کامل هم‌آوری شده است فعال خواهد بود). اهمیت pre-BCR با مطالعه موش‌های حذف ژن شده و موارد نادری از نقایص این گیرنده‌ها در انسان، نشان داده شده است. برای نمونه، در موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن زنجیره μ یا یکی از زنجیره‌های سبک جانشین، تعداد سلول‌های B بالغ کاهش می‌یابد زیرا روند تکامل در مرحله pro-B متوقف شده است.

بروز pre-BCR نخستین نقطه وارسی در بلوغ لنفوسیت B است. مولکول‌های پیام‌رسان بی‌شماری به pe-BCR و هم‌چنین BCR متصل هستند و برای عبور موفق سلول‌ها از نقطه وارسی pre-BCR یعنی مرحله انتقال از سلول pro-B به pre-B ضروری می‌باشند. نوعی کیناز به نام تیروزین کیناز بروتون[2] (Btk) پس از انتقال پیام از pre-BCR فعال می‌شود. Btk برای ارسال پیام‌های pre-BCR که محرک بقا، تکثیر و بلوغ در مرحله pre-B و پس از آن می‌باشند، ضروری است. در انسان، جهش در ژن Btk موجب ایجاد بیماری به نام آگاماگلوبولینی وابسته به X[3] (XLA) می‌شود. مشخصه این بیماری اختلال در بلوغ سلول B است (بازگشت به فصل ۲۱). در موش، جهش در Btk موجب اختلال در سلول B با شدت کمتری از نژاد موشی به نام Xid (نقص ایمنی وابسته به X)، می‌شود. شدت اختلال از بیماری XLA کم‌تر است، زیرا سلول‌های pre-B موش کیناز شبه Btk دیگر را به نام Tec، کمبود Btk را جبران می‌کند، بارز می‌سازند.

مولکول pre-BCR به دو روش بازآرایی‌های بیش‌تر ژن‌های Ig را تنظیم می‌کند. نخست این‌که اگر پروتئین μ از جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین نوترکیب شده واقع بر روی یکی از کروموزوم‌ها تولید شود، نوعی pre-BCR را می‌سازد که پیام‌های حاصل از آن به‌طور غیرقابل برگشتی بازآرایی جایگاه ژنی زنجیره سنگین Ig را در کروموزوم دیگر مهار می‌کند. اگر بازآرایی اول مولد نباشد، آلل زنجیره سنگین در کروموزوم دیگر می‌تواند نوترکیبی VDJ را در جایگاه ژنی H ایمونوگلوبولین کامل کند. بنابراین، در هر کلون سلول B، یکی از آلل‌های زنجیره سنگین به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی و بارز می‌گردد و آلل دیگر در حالت ژن پایه (رده زاینده) باقی مانده و بازآرایی مولدی نخواهد

1. Surrogate light chains
2. Bruton's tyrosin kinase (Btk)
3. X-linked agammaglobulinemia



شکل ۱۴-۸. گیرنده‌های سلول pre-B و pre-T. A. گیرنده سلول pre-B و (B) گیرنده سلول pre-T به ترتیب در طی مراحل pre-B و pre-T روند بلوغ این سلول‌ها بارز می‌شوند. هر دو گیرنده، ساختمان و کارکرد مشابهی دارند. گیرنده سلول pre-B از یک زنجیره μ و یک زنجیره سبک جانشین نامتغیر تشکیل می‌شود. زنجیره سبک جانشین از دو پروتئین V pre-B، که همسان با دمین V زنجیره سبک هستند، و پروتئین $\lambda5$ که به‌طور کووالان از طریق یک پیوند دی سولفیدی به زنجیره سنگین μ متصل است، تشکیل شده است. **B.** گیرنده سلول pre-T از یک زنجیره بتای TCR و یک زنجیره نامتغیر pre-T ($T\alpha$) تشکیل شده است. گیرنده سلول pre-B از یک زنجیره $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ که در مجموعه سلول‌های B بالغ نیز وجود دارد، مرتبط است (بازگشت به فصل ۹). گیرنده سلول pre-T با پروتئین‌های CD3 و زتا مرتبط است. این پروتئین‌ها در مجموعه TCR سلول‌های T بالغ نیز وجود دارد (بازگشت به فصل ۷).

داشت. نتیجه این که هر سلول B می‌تواند پروتئین‌های زنجیره سنگین Ig رمزدهی شده از یکی از دو آلل به ارث رسیده را بارز نماید. این پدیده را حذف آللی[1] گویند و سبب می‌گردد که هر سلول B فقط یک نوع گیرنده را بارز کند و بدین ترتیب اختصاصی بودن کلون حفظ می‌شود. اگر هر دو آلل دچار بازآرایی ژن H ایمونوگلوبولینی غیر مولد شوند، سلول‌های در حال تکامل نمی‌توانند زنجیره‌های سنگین Ig را تولید کنند و هم‌چنین قادر نیستند پیام بقای مربوط به pre-BCR را تولید نمایند. بنابراین سلول‌های مزبور دچار مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شوند. حذف آللی زنجیره سنگین Ig شامل تغییرات در ساختار کروماتین جایگاه ژنی زنجیره سنگین است که

1. Allelic exclusion

دسترسی به ریکامبیناز V(D)J را محدود می‌کند.

روش دومی که pre-BCR تولید گیرنده آنتی‌ژن را تنظیم می‌کند، از طریق تحریک بازآرایی ژن زنجیره سبک کاپا صورت می‌گیرد. با وجود این، بروز زنجیره μ برای نوترکیبی ژن زنجیره سبک ضرورتی نیست، به‌طوری‌که نشان داده شده است در بعضی از سلول‌های B در حال تکامل در موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن μ بازآرایی ژن زنجیره سبک آغاز می‌گردد (البته سلول‌های مزبور نمی‌توانند گیرنده‌های آنتی‌ژنی کارآمدی بارز نمایند و تکامل یابند). هم‌چنین pre-BCR در غیرفعال کردن بروز ژن زنجیره سبک جانشین در طی بلوغ سلول‌های -pre نیز نقش دارد.

سلول‌های B نابالغ

پس از مرحله سلول pre-B، سلول B در حال تکامل ژن زنجیره سبک کاپا را بازآرایی می‌نماید. اگر بازآرایی صحیح باشد، پروتئین زنجیره کاپا تولید خواهد شد. زنجیره سبک به زنجیره سنگین μ از پیش ساخته‌شده متصل می‌گردد و سپس ژروتئین IgM کامل تولید می‌شود. اگر جایگاه ژنی کاپا به‌طور صحیح بازآرایی نشود، سلول می‌تواند جایگاه ژنی لامبدا را بازآرایی نموده و به این روش امکان تولید مولکول IgM کامل فراهم می‌شود (القای بازآرایی جایگاه ژنی لامبدا به‌طور عمده زمانی روی می‌دهد که گیرنده‌های سلول B بارزکننده زنجیره کاپا، واکنش‌گر با مولکول خودی باشند. این موضوع در ادامه بیان خواهد شد).

سلول B بارزکننده IgM را سلول B نابالغ[1] می‌گویند. نوترکیبی DNA در جایگاه ژنی زنجیره سبک کاپا شبیه به جایگاه ژنی زنجیره سنگین است (بازگشت به شکل ۸-۱۳B). در جایگاه ژنی زنجیره سبک، قطعات D وجود ندارد و بنابراین نوترکیبی فقط شامل اتصال یک قطعه V به یک قطعه J و تشکیل اگزون VJ می‌باشد. اگزون VJ با یک اینترون، از ناحیه C جدا باقی می‌ماند و این حالت تا تولید رونوشت RNA اولیه حفظ می‌شود. پیرایش رونوشت RNA اولیه موجب حذف اینترون بین اگزون‌های VJ و C می‌گردد. به این روش mRNA تولید می‌شود می‌تواند به پروتئین کاپا یا لامبدا ترجمه شود. در جایگاه ژنی لامبدا برش و پیوند متناوب RNA ممکن است منجر به استفاده یکی از چهار ژن $C\lambda$ کارآمد گردد؛ هر چند که تفاوت کارکرد بین انواع زنجیره‌های سبک لامبدا مشخص نیست. تولید پروتئین کاپا از بازآرایی جایگاه ژنی لامبدا جلوگیری می‌کند و در این روند جایگاه ژنی لامبدا فقط زمانی بازآرایی می‌گردد که زنجیره سبک کاپا یا نمی‌تواند تولید شود و یا این‌که به‌علت خودواکنش‌گر بودن آن حذف می‌شود. بنابراین هر کلون سلول B فقط می‌تواند یکی از دو نوع زنجیره سبک را تولید کند. این پدیده را حذف ایزوتایپ زنجیره سبک می‌گویند. همانند جایگاه ژنی زنجیره سنگین، تولید زنجیره سبک کاپا یا لامبدا با یکی از دو کروموزوم والدین، از وقوع نوترکیبی در آلل دیگر جلوگیری می‌کند (حذف آللی). هم‌چنین، همانند زنجیره‌های سنگین، اگر هر دو آلل زنجیره‌های کاپا و لامبدا در سلول B در حال تکامل ناکارآمد باشند، سلول پیام‌های بقا را که به‌طور طبیعی با BCR تولید می‌شوند، دریافت ننموده و از بین خواهد رفت.

مولکول‌های IgM هم‌آوری شده به‌صورت همراه با $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ در سطح سلول‌ها بروز می‌کنند. در سطح سلول، IgM در نقش گیرنده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها عمل می‌کند. در سلول‌هایی که به‌طور قوی خودواکنش‌گر نیستند، BCR پیام‌های نیروبخش مستقل از لیگاند را فراهم می‌کند. این پیام‌ها موجب زنده ماندن سلول B و هم‌چنین واسطه خاموش شدن بیان ژن Rag می‌شوند. این امر سبب جلوگیری از بازآرایی بیش‌تر ژن Ig می‌گردد. سلول‌های B نابالغ در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها، تکثیر و تمایز نمی‌یابند. در حقیقت، با برخورد آن‌ها در مغز استخوان با آنتی‌ژن‌های با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد، مانند آنتی‌ژن‌های خودی چند ظرفیتی، احتمال می‌رود به‌جای فعال‌شدن منجر به القای ویرایش گیرنده و یا مرگ سلول شود (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد). این روند برای گزینش منفی سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان حایز اهمیت می‌باشند. سلول‌های B نابالغ مغز استخوان را ترک کرده و بلوغ خود را پیش از مهاجرت به اعضای لنفوئید محیطی در طحال کامل می‌کنند.

---

1. Immature B cell

زیرگروه‌های سلول B بالغ

زیرگروه‌های مختلف سلول‌های B از پیش‌سازهای متفاوتی به‌وجود می‌آیند (شکل ۱۵-۸). سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs) مشتق از کبد جنین، پیش‌سازهای سلول‌های B نوع B-1 می‌باشند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز منشأ گرفته از مغز استخوان بخش عمده‌ای از سلول‌های B را، که گاهی آن‌ها را سلول‌های B-2 می‌نامند، تولید می‌کنند. این سلول‌ها به‌سرعت از دو مرحله گذرا (انتقالی) عبور کرده و می‌توانند به سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای[1] (مارژینال) یا سلول‌های B فولیکولی[2] تمایز یابند. میل پیوندی گیرنده سلول B برای آنتی‌ژن‌های خودی در تمایز سلول B نوع B-2 در حال بلوغ، به سلول B فولیکولی و یا ناحیه حاشیه‌ای، کارآمد است.

سلول‌های B فولیکولی

بیش‌تر سلول‌های B بالغ، سلول‌های B فولیکولی هستند. این سلول‌ها هر دو مولکول IgM و IgD را تولید می‌نمایند. هر یک از این سلول‌ها زنجیره سنگین μ و δ را در اتصال به زنجیره سبک کاپا یا لامبدا بارز می‌کنند و در نتیجه هر دو گیرنده غشایی با اختصاصی بودن یکسان را تولید می‌نمایند. در سلول B بروز هم‌زمان دو اگزون VDJ بازآرایی شده بر روی دو رونوشت RNA، یکی شامل اگزون‌های $C\mu$ و دیگری اگزون‌های C، از طریق پیرایش متناوب[3] RNA امکان‌پذیر است (شکل ۱۶-۱۸) یک رونوشت RNA اولیه بلند شامل واحد VDJ بازآرایی شده همراه با ژن‌های $C\mu$ و $C\delta$ تولید می‌شود. اگر رونوشت اولیه برش خورد و بعد از اگزون μ، پلی‌آدنیله شود، اینترون‌ها به گونه‌ای حذف می‌شوند که اگزون VDJ به ژن $C\mu$ متصل می‌گردد. پیامد این امر تولید mRNA رمزکننده زنجیره μ است. اما اگر مجموعه VDJ به اگزون‌های C متصل نشود و طی پیرایش حذف گردد، $M\mu$ mRNA مربوط به زنجیره δ تولید می‌شود. ترجمه این mRNAها موجب سنتز پروتئین کامل زنجیره سنگین μ و δ می‌گردد. بنابراین پیرایش متناوب برای سلول B امکان تولید هم‌زمان mRNAهای بالغ و پروتئین‌های کامل دو نوع ایزوتایپ زنجیره سنگین مختلف را فراهم می‌کند. سازوکارهای دقیقی که سبب انتخاب روند پلی‌آدنیلاسیون یا انتخاب جایگاه‌های برش و پیوند می‌شوند و عامل اتصال VDJ بازآرایی شده به $C\mu$ یا $C\delta$ می‌باشند، ناشناخته هستند. هم‌چنین پیام‌هایی که تعیین می‌کنند سلول B چه وقت و چرا به‌جای بروز IgM به تنهایی، هر دو نوع مولکول IgM و IgD را بارز کند، به‌درستی مشخص نشده‌اند. بروز هم‌زمان IgM و IgD همراه با کسب صلاحیت کارکردی و توانایی بازگردش می‌باشد. به همین دلیل سلول‌های B IgD^+ IgM^+ را سلولهای B بالغ[4] نیز می‌گویند. ارتباط بین بروز IgD و کسب صلاحیت عملی منجر به ارائه این نظریه شد که IgD گیرنده‌ای مهم برای فعال‌شدن سلول‌های B بالغ می‌باشد. با وجود این، مدرکی برای اثبات تفاوت کارکرد بین IgM غشایی و IgD غشایی وجود ندارد. افزون بر این، تخریب ژن دلتای Ig در موش اثر مهمی بر روی بلوغ یا پاسخ‌های القاشده با آنت ژن سلول‌های B ندارد. سلول‌های B فولیکولی را هم‌چنین سلول‌های B بازگردشی[5] نیز می‌گویند زیرا این سلول‌ها از یک اعضای لنفوئید به اعضای لنفوئیدی دیگر مهاجرت می‌کنند و در نواحی تخصص یافته‌ای به نام فولیکول‌های سلول B[6] مستقر می‌شوند (بازگشت به فصل ۲). سلول‌های B در این نواحی تا اندازه‌ای به واسطه پیام‌های بقای ارسالی با کمک نوعی سایتوکاین از خانواده سایتوکاین عامل نکروزدهنده تومور (TNF) به نام BAFF یا BlyS، حفظ می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲).

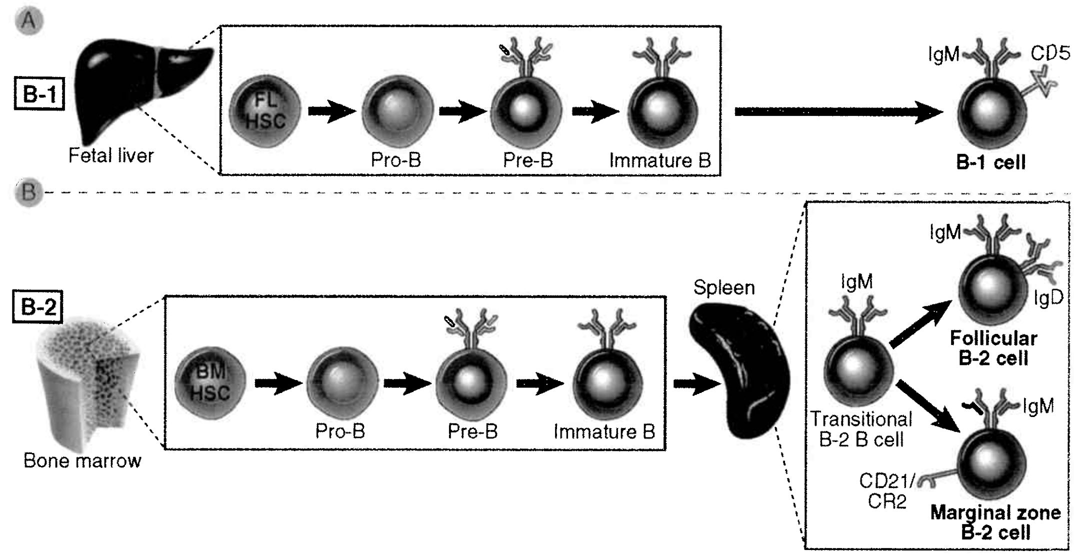
سلول‌های B بالغ مبتدی قادر به پاسخگویی به آنتی‌ژن‌ها هستند و در صورت شناسایی نشدن آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد و پاسخ به آن، در عرض چند ماه از بین می‌روند. در فصل دوازدهم، چگونگی تغییرات الگوی بیان ژن Ig طی تمایز سلول B القاشده با آنتی‌ژن، مورد بحث قرار می‌گیرند.

سلول‌های B نوع B-1 و ناحیه حاشیه‌ای

زیرگروهی از لنفوسیت‌های B به نام سلول‌های B-1 با بخش عمده‌ای از لنفوسیت‌های B متفاوت بوده و

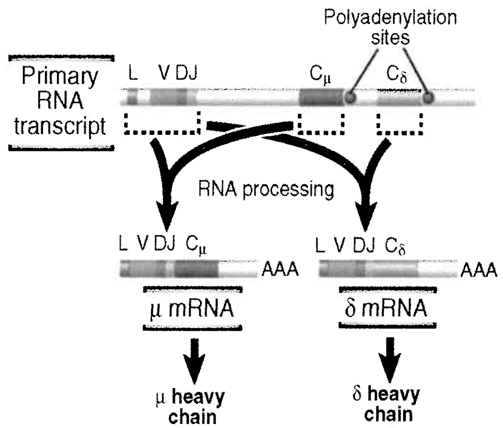
---

1. Marginal B cells
2. Follicular B cells
3. Alternative splicing
4. Mature B cells
5. Recirculating B cells
6. B cell follicules



شکل ۱۵-۸. زیرگروه‌های لنفوسیت B. A. بیش‌تر سلول‌های B که از سلول‌های بنیادی مشتق از کبد جنینی تمایز می‌یابند، رده B-1 هستند. B. لنفوسیت‌های تولیدشده از پیش‌سازهای مغز استخوان پس از تولید به رده B-2 تبدیل می‌شوند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای B-2 منشأ می‌گیرند؛ سلول‌های B فولیکولی، لنفوسیت‌های در گردش خون هستند، و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای که در جوندگان بیش‌تر در طحال و در انسان بیش‌تر در گره‌های لنفی مستقر می‌باشند.

به‌طور منحصری تکامل می‌یابند. این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مشتق از کبد جنین تکامل می‌یابند. بسیاری از سلول‌های B-1 مولکول CD5 (Ly-1) را بارز می‌کنند. در بالغین، تعداد زیادی از این سلول‌ها در صفاق و جایگاه‌های مخاطی به‌صورت گروه‌های خود احیا مشاهده می‌شوند. سلول‌های B-1 در جریان رشد جنین زودتر از سلول‌های B معمولی تکامل می‌یابند و گنجینه ژن‌های متغیر (V) آن‌ها محدودتر است و در مقایسه با سلول‌های B معمولی، تنوع اتصالی کم‌تری نیز نشان می‌دهند (زیرا TdT در کبد جنینی بارز نمی‌شود). سلول‌های B-1، افزون بر سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای، به‌طور خودبه‌خودی آنتی‌بادی‌های IgM ترشح می‌کنند که اغلب با پلی‌ساکاریدها و لیپیدهای میکروبی واکنش می‌دهند. این آنتی‌بادی‌ها را گاهی آنتی‌بادی‌های طبیعی[1] می‌گویند. زیرا در افراد طبیعی نیز بدون آن‌که ایمن شده باشند، وجود دارند. شاید فلور طبیعی میکروبی روده منبع آنتی‌ژنی محرک تولید این آنتی‌بادی‌ها باشد. سلول‌های B-1



شکل ۱۶-۸. بروز هم‌زمان IgM و IgD. پیرایش متناوب رونوشت RNA اولیه موجب تشکیل mRNA مربوط به زنجیره μ یا δ می‌شود. خطوط منقطع نشان‌دهنده قطعات زنجیره H بوده که در اثر پیرایش RNA به هم متصل شده‌اند.

1. Natural antibodies

منبعی برای تولید سریع آنتی‌بادی بر ضد میکروب‌ها در نقاط خاص مانند صفاق می‌باشند. در جایگاه مخاطی، تمایز سلول‌های B-1 به سلول‌های ترشح‌کننده IgA، نیمی از جمعیت سلول‌های اخیر در لامینا پروپریا را به خود اختصاص می‌دهند. سلول‌های B-1 مشابه سلول‌های T گاما دلتا هستند بدین لحاظ که هر دو، گنجینه گیرنده آنتی‌ژن محدود داشته و به آنتی‌ژن‌های میکروبی شایع در سطوح اپی‌تلیالی مرتبط با محیط بیرونی پاسخ می‌دهند.

در انسان، سلول‌های شبه B-1 توصیف شده‌اند اما CD5 یک شاخص قطعی برای شناسایی این سلول‌ها نمی‌باشد، زیرا بر سطح سلول‌های B انتقالی (از یک مرحله به مرحله دیگر) و نقص جمعیت‌های سلول B فعال‌شده مشاهده می‌شود.

سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای بیش‌تر در مجاورت سینوس حاشیه‌ای طحال قرار می‌گیرند و از بعضی خصوصیات نظیر محدود بودن تنوع، توانایی پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی، شبیه سلول‌های B-1هستند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای، هم در موش و هم در انسان وجود داشته و IgM و گیرنده کمکی CD21 را بارز می‌کنند. در موش، سلول B ناحیه حاشیه‌ای فقط در طحال یافت شده در حالی که در انسان این سلول افزون بر طحال در گره‌های لنفاوی نیز مشاهده می‌گردد. آن‌ها به‌سرعت به میکروب‌های موجود در خون پاسخ داده و به پلاسماسل‌های تولیدکننده IgM که عمر کوتاهی دارند، تمایز می‌یابند. اگرچه سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای به‌طور کلی میانجی پاسخ‌های ایمنی مستقل از سلول T بر ضد عوامل بیماری‌زای موجود در گردش خون هستند ولی به نظر می‌رسد قادرند میانجی برخی از پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T نیز باشند.

گزینش گنجینه سلول B بالغ

گنجینه سلول‌های B بالغ از مجموعه سلول‌های B نابالغ، گزینش مثبت می‌شوند. همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد، گزینش مثبت در لنفوسیت‌های T به خوبی شناخته شده است و مسئول مطابقت TCRهای سطح سلول‌های تازه‌ساز T $CD8^+$ و $CD4^+$ با توانایی آن‌ها، به ترتیب، در شناسایی MHC کلاس I و II خودی می‌باشد. محدودیت قابل مقایسه‌ای برای سلول B برای شناسایی آنتی‌ژن وجود ندارد. با این وجود به‌نظر می‌آید گزینش مثبت پدیده‌ای عمومی برای شناسایی آن دسته از لنفوسیت‌ها می‌باشد که برنامه بازآرایی خود را با موفقیت پشت سر گذاشته‌اند. اعتقاد بر این است که فقط سلول‌های B که مولکول‌های Ig غشایی کارآمد را بارز نموده‌اند. پیام‌های بقای منشأ گرفته از BCR، به نام پیام‌های «نیروبخش[1]» را دریافت می‌نمایند. پیام‌های نیروبخش BCR واسطه متوقف‌شدن بیان ژن Rag در سلول‌های B نابالغ بوده و هم‌چنین موجب فعال‌شد مسیرهای بقای سلول در سلول‌های B می‌گردند. آنتی‌ژن‌های خودی احتمال دارد قدرت پیام حاصل از BCR و انتخاب بعدی رده سلول B محیطی را رد طی بلوغ سلول B تحت تأثیر قرار دهند.

ممکن است سلول‌های B نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوند تام (اویدیتی) زیاد شناسایی نموده‌اند، اختصاصی بودن خود را طی روندی به نام **ویرایش گیرنده**[2] تغییر دهند. در این روند، شناسایی آنتی‌ژن منجر به فعال‌شدن مجدد ژن‌های Rag، وقایع نوترکیبی V-J زنجیره سبک دیگر و تولید زنجیره سبک Ig جدید، می‌شود. بنابراین طی این روند، سلول BCR متفاوتی بارز می‌نماید که خودواکنش‌گر نیست. ویرایش گیرنده به‌طورکلی در ژن‌های زنجیره سبک کاپای خودواکنش‌گر روی می‌دهد. اگزون‌های $VJ\kappa$ که رمزکننده دمین‌های خودواکنش‌گر زنجیره‌های سبک می‌باشند، حذف گردیده و به‌جای آن اگزون‌های $VJ\kappa$ جدید قرار می‌گیرد. اگزون $VJ\kappa$ احتمال دارد در اثر بازآرایی ژن $V\kappa$ فرادست ژن $V\kappa$ اصلی (که زنجیره سبک خودواکنش‌گر را ایجاد کرده است) و اتصال آن به قطعه $J\kappa$ فرودست قطعه $J\kappa$ قبلی، ایجاد گردد. اگر روند ویرایش نتواند بازآرایی سازنده‌ای در زنجیره سبک کاپای هر دو کروموزوم ایجاد کند، سلول B نابالغ فعال‌شده ممکن است پس از آن بازآرایی جایگاه ژنی زنجیره سبک لامبدا را که روی کروموزومی متفاوت جای گرفته‌اند، در پیش می‌گیرد. بنابراین به‌طور تقریبی تمام سلول‌های B دارای زنجیره سبک لامبدا همان سلول‌ها می‌باشند که روزگاری خودواکنش‌گر بوده و پس از آن دچار ویرایش گیرنده شده‌اند.

---

1. Tonic signals
2. Receptor editing

اگر روند ویرایش گیرنده ناموفق باشد، سلول‌های B نابالغی که گیرنده‌های دارای میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی را بارز می‌نمایند، پس از برخورد با آنتی‌ژن‌ها در مغز استخوان یا طحال حذف می‌شوند. این فرآیند، گزینش منفی[1] نامیده می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که میانجی گزینش منفی هستند به‌طور معمول فراوان بوده و یا آنتی‌ژن‌های خودی چند ظرفیتی (نظیر آنتی‌ژن‌های متصل به غشا) می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها موجب ارسال پیام‌های قوی به آن دسته از لنفوسیت‌های B نابالغ بارزکننده IgM می‌شوند که گیرنده‌های اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های خودی را بروز می‌دهند. هر دو روند ویرایش گیرنده و حذف، مسئول حفظ تحمل سلول B به آنتی‌ژن‌های خودی بوده که در مغز استخوان حضور دارند (بازگشت به فصل ۱۵).

زمانی که مرحله گذرا (انتقالی) سلول B بالغ IgD^+ IgM^+ آغاز گردید، شناسایی آنتی‌ژن منجر به تکثیر و تمایز، و نه آپوپتوز یا ویرایش گیرنده می‌شود. نتیجه این‌که سلول‌های B بالغی که با میل پیوندی زیاد، آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های لنفوئید محیطی شناسایی کنند، فعال می‌شوند و این روند منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد. سلول‌های B فولیکولی اغلب مسئول پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند (بازگشت به فصل ۱۲).

تکامل لنفوسیت‌های T

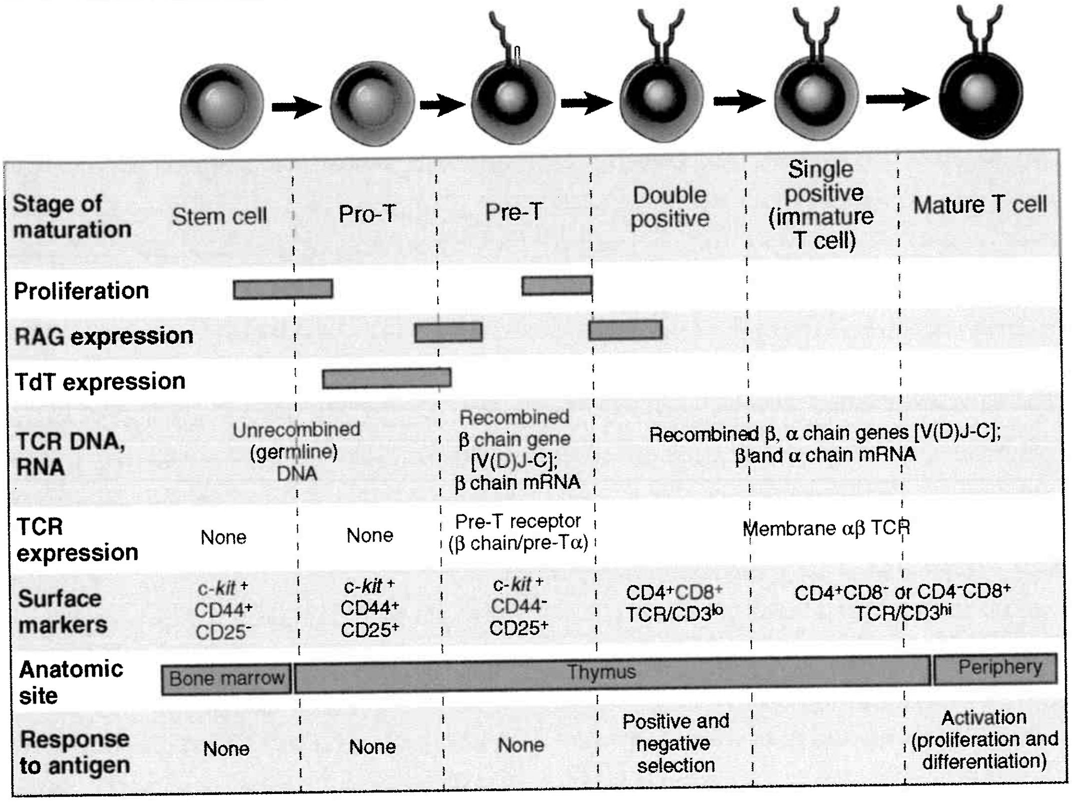
تکامل لنفوسیت‌های T از سلول‌های پیش‌تاز متعهد شده طی چند مرحله پی‌درپی انجام می‌گیرد که عبارتند از: بازآرایی و بروز ژن‌های TCR، تکثیر سلول، گزینش القا شده با آنتی‌ژن و متعهد شدن به تبدیل به زیرگروه‌های متمایز در فنوتایپ و کارکرد (شکل ۱۷-۸). بسیاری از ویژگی‌های این مراحل شبیه بلوغ سلول B است، اما تکامل سلول T دارای ویژگی‌های منحصر به فردی است که شامل اختصاصی بودن اکثر سلول‌های T برای پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC خودی و نیاز این سلول‌ها به‌نوعی محیط میکروشیمیایی خاص برای گزینش می‌باشند.

نقش تیموس در بلوغ سلول T

تیموس، جایگاه اصلی بلوغ سلول‌های T می‌باشد. کارکرد احتمالی تیموس نخستین‌بار با مشاهده نقص‌های ایمنی در فقدان تیموس، مطرح گردید. فقدان مادرزادی تیموس، در افراد مبتلا به سندرم دی جرج و یا در موش‌های نژاد برهنه، همراه با کاهش مشخصی در تعداد سلول‌های T بالغ در گردش خون و بافت‌های لنفوئید محیطی می‌باشد و کمبود ایمنی شدیدی در ایمنی با میانجی‌گری سلول T نیز وجود دارد (بازگشت به فصل ۲۱). اگر تیموس نوزاد موش برداشته شود حیوان در طول زندگی خود قادر به تولید سلول‌های T بالغ نخواهد بود. تیموس از اندودرم سومین بن‌بست حلقی و ستیغ عصبی منشأ گرفته از مزانشیم، تکامل می‌یابد و در ادامه از پیش‌سازهای منشأ گرفته از مغز استخوان انباشته می‌شود. تیموس با افزایش سن تحلیل می‌رود و در انسان بالغ بافت تیموسی قابل شناسایی نیست. این امر به کاهش اندک سلول‌های T بالغ خروجی منتهی می‌شود. اما بلوغ سلول‌های T در طول زندگی ادامه دارد که مؤید این مطلب بازسازی موفقیت‌آمیز سیستم ایمنی در دریافت‌کنندگان بالغ مغز استخوان می‌باشد. شاید بقایای بافت تیموسی برای بلوغ بعضی از رده‌های سلول T کفایت می‌کند. البته به‌دلیل آن که سلول‌های T خاطره عمر طولانی دارند (شاید طولانی‌تر از ۲۰ سال در انسان)، با افزایش سن تعداد بیش‌تری از آن‌ها در بدن تجمع می‌یابد و به‌تدریج نیاز به تولید سلول‌های T جدید کاهش می‌یابد.

لنفوسیت‌های T از پیش‌سازهای موجود در کبد جنینی و در مغز استخوان افراد بالغ به‌وجود می‌آیند و سپس به تیموس مهاجرت می‌کنند. این پیش‌سازها، پیش‌تازهای چند توانه‌ای[2] هستند و با عبور از اندوتلیوم وریدچه پس‌مویرگی[3] در ناحیه اتصال بخش قشری با بخش مرکزی تیموس، از گردش خون وارد تیموس می‌شوند. در موش، لنفوسیت‌های نابالغ اولین‌بار در روز یازدهم حاملگی طبیعی یعنی روز ۲۱ لانه‌گزینی در رحم، در تیموس قابل شناسایی هستند که مطابق با هفته ۷ یا ۸ لانه‌گزینی در رحم

1. Negative selection
2. Multipotent
3. Postcapillary venule



شکل ۱۷-۸. مراحل بلوغ سلول T. رویدادهای مطابق با هر مرحله بلوغ سلول T از یک سلول بنیادی موجود در مغز استخوان تا یک لنفوسیت T بالغ به تصویر کشیده شده است. افزون بر این، چندین شاخص سطحی نیز برای تفکیک دقیق مراحل بلوغ سلول T نشان داده شده است.

انسان است. به سلول‌های T در حالت تکامل در تیموس، تیموسیت[1] می‌گویند. اغلب تیموسیت‌های نابالغ در ناحیه سینوس زیرکپسولی[2] و ناحیه قشر خارجی[3] تیموس یافت می‌شوند. از این نواحی، تیموسیت‌ها به قشر تیموس، جایی که اکثر وقایع بعدی بلوغ در آن اتفاق می‌افتد، مهاجرت می‌نمایند. برای نخستین‌بار در قشر تیموس، تیموسیت‌ها، TCRهای گاما دلتا و آلفا بتا را بارز می‌کنند. سلول‌های T آلفا با در طی ترک قشر تیموس و ورود به بخش مرکزی (مدولا)، بلوغ خود را به سلول‌های T $CD4^+$ محدود به MHC کلاس II و سلول‌های T $CD8^+$ محدود به MHC کلاس I، تکمیل می‌نمایند. از بخش مرکزی تیموس، تیموسیت‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ (مثبت منفرد) تیموس را ترک کرده و وارد گردش خون می‌شوند.

در بخش بعدی، بلوغ سلول‌های $T\alpha\beta$ بیان می‌شود و بلوغ سلول‌های $T\gamma\delta$ ادامه در همین فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

محیط تیموس محرک‌هایی را که برای تکثیر و تمایز تیموسیت‌ها ضروری می‌باشند، تولید می‌کند. بسیاری از این محرک‌ها سلول‌های تیموسی به‌جز سلول‌های T در حال تکامل به‌وجود می‌آیند. درون ناحیه قشری، سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس تیموس[4] یک شبکه درهم پیچیده از زواید طویل سیتوپلاسمی ایجاد می‌کنند که تیموسیت‌ها از لابه‌لای آن‌ها عبور می‌کنند و به ناحیه مرکزی می‌رسند. نوع

1. Thymocyte
2. Subcapsular sinus
3. Outer cortical region
4. Thymic cortical epithelial cells

شخصی از سلول‌های اپی‌تلیال در ناحیه مرکزی به نام سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس[1] نیز وجود دارد. سلول‌های دندریتیک منشأ گرفته از مغز استخوان در محل اتصال ناحیه قشری به ناحیه مرکزی و در مرکز تیموس یافت می‌شوند و ماکروفاژها نیز بیش‌تر در ناحیه مرکزی وجود دارند. مهاجرت تیموسیت‌ها از میان این ساختار آناتومی سبب تماس نزدیک تیموسیت‌ها و سلول‌های دیگری که برای بلوغ و گزینش لنفوسیت‌های T ضروری می‌باشند، خواهد شد.

سلول‌های غیرلنفاوی تیموس دو نوع مولکول تولید می‌کنند که برای بلوغ سلول‌های T اهمیت دارند. نخست، مولکول‌های MHC کلاس I و II که بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک در تیموس بارز می‌شوند. برهم‌کنش‌های بین لنفوسیت‌های در حال بلوغ با مولکول‌های MHC در تیموس برای گزینش گنجینه سلول‌های T بالغ ضروری است (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد).

حرکت سلول‌ها به درون تیموس و سپس در درون آن با کموکاین هدایت می‌شود. سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیت‌ها گیرنده کموکاینی CCR9 را بارز می‌سازند. این گیرنده به کموکاین CCL25 را بارز می‌سازند. این گیرنده به کموکاین CCL25 که در قشر تیموس تولید می‌گردد. متصل می‌شود ورود پیش‌سازها به درون تیموس وابسته به CCL25 و CCR9 است. کموکاین‌هایی نظیر CCL21 و CCL19 که با گیرنده کموکاینی CCR7 بر سطح تیموسیت‌ها شناسایی می‌شوند. حرکت سلول‌های T در حال تکامل را از قشر به بخش مرکزی تیموس هدایت می‌کنند. در نهایت لنفوسیت‌های T تازه ساخته شده که گیرنده اسفنگوزین -۱ فسفات را (بازگشت به فصل ۳) بیان کرده‌اند از بخش مرکزی تیموس خارج شده و به‌دنبال شیب غلظتی اسفنگوزین -۱ فسفات وارد جریان خون می‌شوند.

سلول‌های زمینه‌ای (استرومایی) تیموس، مانند سلول‌های اپی‌تلیال، IL-7، را ترشح می‌کنند که نقش حیاتی آن به عنوان یک عامل رشد لنفوسیت‌ساز، پیش‌تر بیان شد. میزان تکثیر و مرگ آپوپتوزی در تیموسیت‌های قشری تیموس بسیار بالا است. هر سلول پیش‌ساز به سلول‌های زیادی تبدیل می‌شود که از این تعداد ۹۵ درصد آن‌ها پیش از آن که به ناحیه مرکزی تیموس برسند، از بین می‌روند. مرگ سلول به مجموعه‌ای از عوامل مختلف مربوط می‌شود که شامل: عدم بازآرایی کارآمد در ژن زنجیره بتای TCR و با وجود این عدم عبور از نقطه وارسی گزینش pre-TCR یا تولید زنجیره بتا، اختلال در گزینش مثبت با مولکول‌های MHC در تیموس و گزینش منفی القاشده با آنتی‌ژن خودی هستند (بازگشت به شکل ۳-۸).

مراحل بلوغ T

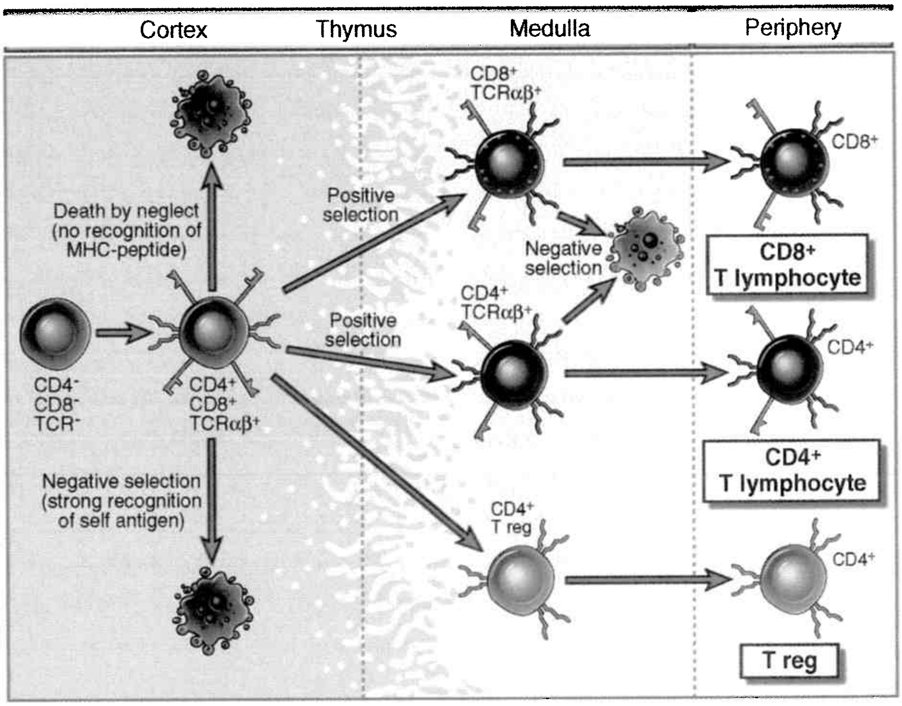
طی بلوغ سلول T، ژن‌های TCR با نظمی دقیق بازآرایی شده و TCR و کمک گیرنده‌های CD4 و CD8 بارز می‌شوند (شکل ۱۸-۸ و هم‌چنین بازگشت به شکل ۱۷-۸). در موش، ابتدا بروز TCR گاما دلتا صورت می‌گیرد که ۳ تا ۴ روز پس از رسیدن سلول‌های پیش‌ساز به تیموس روی می‌دهد. بروز TCR آلفا بتا ۲ تا ۳ روز پس از بروز TCR گاما دلتا صورت می‌گیرد. در تیموس جنین انسان، بروز گیرنده TCR گاما دلتا در هفته ۹ پس از لانه‌گزینی در رحم روی می‌دهد و به‌دنبال آن بروز TCR آلفا بتا در هفته دهم به‌وقوع می‌پیوندد.

تیموسیت‌های دوگانه منفی (Double Negative)

بیش‌تر تیموسیت‌های نابالغ قشر تیموس که به تازگی از مغز استخوان آمده‌اند. دارای ژن‌های TCR در حالت پایه (رده زاینده) خود می‌باشند و هیچ‌یک از مولکول‌های TCR و CD3 یا زنجیره‌های زتا، CD4 و CD8 را بروز نمی‌دهند. این سلول‌ها را تیموسیت‌های دوگانه منفی می‌گویند. هم‌چنین این مرحله را مرحله سلول pro-T از روند بلوغ نیز می‌نامند بخش عمده‌ای (بیش از ۹۰ درصد) از تیموسیت‌های دوگانه منفی که بقا می‌یابند. پس از عبور از روند گزینش تیموسی سرانجام به سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ بارزکننده TCR آلفا بتا و محدود به MHC تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های Rag-1 و Rag-2 نخست در این مرحله بارز می‌گردند و برای بازآرایی ژن‌های TCR ضروری هستند. ابتدا در جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR بازآرایی $D\beta$ به $J\beta$ روی می‌دهد. در این بازآرایی یا قطعه

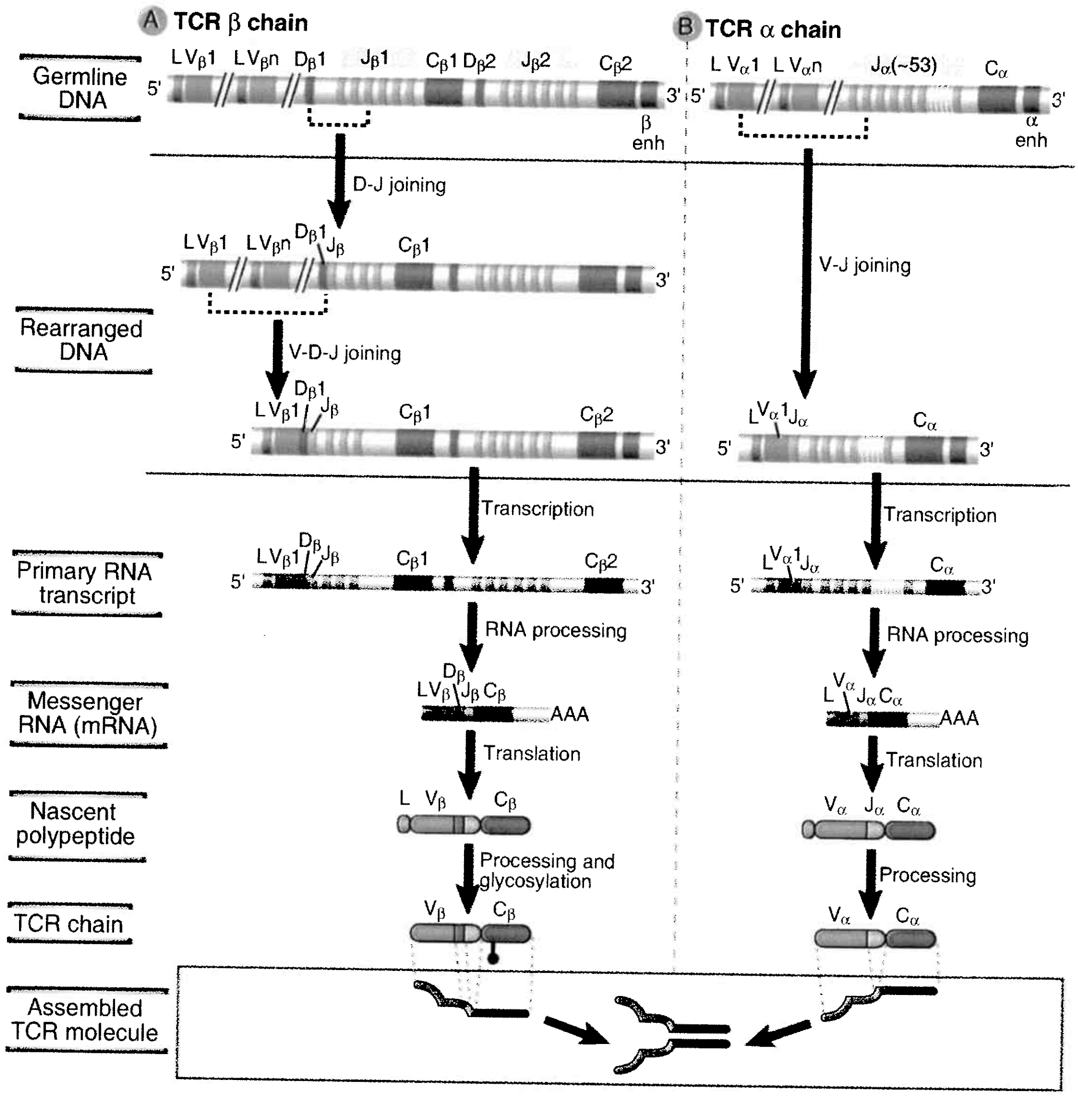
---

1. Thymic medulary epithelial cells



شکل ۱۸-۸. بلوغ سلول‌های T در تیموس. پیش‌سازهای سلول T از طریق جریان خون، مغز استخوان را به مقصد تیموس ترک می‌کنند. در قشر تیموس، پیش‌سازهای سلول‌های T آلفا بتا، TCR ها و گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 را بارز می‌نمایند. روندهای گزینش موجب حذف تیموسیت‌های خودواکنش‌گر در مرحله دوگانه مثبت (DP) در قشر تیموس و هم‌چنین تیموسیت‌های خودواکنش‌گر یگانه مثبت (SP) بخش مرکزی می‌شوند. این روندها سبب بقای تیموسیت‌هایی که TCR های آن‌ها با میل پیوندی کم آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، می‌شوند. تمایز کارکردی و فنوتایپی سلول‌های $CD4^+$ T $CD8^-$ یا $CD4^-$ $CD8^+$ در ناحیه مرکزی تیموس روی می‌دهد؛ سپس سلول‌های T بالغ وارد جریان خون می‌گردند.

ژنی $D\beta1$ به یکی از شش قطعه ژنی $J\beta1$ متصل می‌شود و یا سبب اتصال $D\beta2$ به یکی از شش قطعه $J\beta2$ می‌گردد (شکل ۱۹-۸). بازآرایی $V\beta$ به $DJ\beta$ در فاصله زمانی بین مرحله pro-T و مرحله بعدی یعنی مرحله pre-T از روند تکامل سلول T آلفا بتا روی می‌دهد. توالی‌های DNA بین قطعات بازآرایی شده، شامل D و J و به احتمال زیاد ژن‌های $C\beta J$ (اگر قطعات $D\beta2$ و $J\beta2$ استفاده می‌شود) در طی روند بازآرایی حذف می‌گردند. رونوشت‌های بین اگزون $VDJ\beta$ نوترکیب و ژن $C\beta$ مناسب، می‌باشند. دنباله‌های Poly-A به فرودست جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون واقع در سمت ´۳ ناحیه $C\beta$ از رونوشت اولیه افزوده می‌شوند. هم‌چنین توالی‌های بین اگزون VDJ و $C\beta$ برش زده شده و mRNA بالغ ایجاد می‌شود. این mRNA شامل قطعات VDJ بوده که در مجاورت یکی از دو ژن $C\beta$ (بسته به این که کدام قطعه J در طی روند بازآرایی انتخاب شده است)، می‌باشد. ترجمه این mRNA موجب سنتز زنجیره کامل بتای TCR می‌شود. به‌نظر می‌رسد دو ژن از نظر کارکرد قابل تبدیل به یکدیگر هستند ولی شواهدی مبنی بر این که سلول T ژن C خود را تعویض کند، وجود ندارد. افزون بر این، استفاده از هر یک از انواع قطعات ژنی $C\beta$ کارکرد یا اختصاصی بودن TCR را تحت تأثیر قرار نخواهد داد. راه‌اندازی زنجیره β واقع در سمت ´۵ ژن‌های $V\beta$ و عامل افزاینده پرقدرتی که در سمت ´۳ ژن $C\beta2$ قرار گرفته است. هنگامی که از طریق نوترکیبی V(D)J، ژن C کنار یکدیگر



شکل ۱۹-۸. نوترکیبی و بروز ژن زنجیره آلفا و بتای TCR. توالی‌های وقایع نوترکیبی و بروز ژن برای زنجیره بتای **(A)** TCR و زنجیره آلفای TCR **(B)** نمایش داده شده است. در قسمت (A)، ناحیه متغیر (V) زنجیره بتای TCR بازآرایی شده شامل قطعات ژنی $V\beta1$ و $V\beta1$ و سومین قطعه ژنی J در مجموعه $J\beta1$ می‌باشد. ناحیه ثابت (C) از اگزون $C\beta1$ رمزدهی می‌شود. شایان توجه این ک در جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR، بازآرایی با اتصال D به J آغاز گردیده و با اتصال V به DJ ادامه می‌یابد. در انسان چهارده قطعه $J\beta$ شناسایی شده است، که همه آن‌ها در شکل نشان داده نشده‌اند. مثال در قسمت **B**، ناحیه V زنجیره آلفای TCR شامل ژن $V\alpha1$ و دومین قطعه J در مجموعه $J\alpha$ می‌باشد (این مجموعه در انسان از ۶۱ قطعه $J\alpha$، که در شکل نشان داده نشده، تشکیل گردیده است).

قرار گرفتند، با هم عمل می‌کنند. این نزدیک شدن راه‌انداز به افزاینده موجب تولید مقادیر زیادی زنجیره β بازآرایی شده TCR می‌شود.

گیرنده سلول pre-T

اگر بازآرایی ژن زنجیره بتای TCR در یک سلول دوگانه منفی موفقیت‌آمیز باشد (برای نمونه در چارچوب[1] باشد) انتظار می‌رود پروتئین زنجیره بتای TCR با اتصال به نوعی پروتئین نامتغیر به نام pre-T و پروتئین‌های CD3 و زتا، گیرنده سلول pre-T را تشکیل داده و بر سطح سلول بارز گردد (بازگشت به شکل ۱۴B-۸). pre-TCR میانجی گزینش سلول‌های pre-T در حال تکامل می‌باشد که زنجیره بتای TCR در آن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی شده است. به‌طور تقریبی نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل که در نواحی اتصال بازآرایی شده آن‌ها، بازها افزوده یا حذف شده‌اند. مضربی از ۳ نمی‌باشند (در حداقل یک کروموزوم بتای TCR). بنابراین حدود نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل نمی‌توانند پروتئین بتای TCR را رمز کنند. کارکرد مجموعه pre-TCR در حال تکامل می‌باشد که زنجیره بتای TCR در آن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی شده است. به‌طور تقریبی نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل که در نواحی اتصال بازآرایی شده آن‌ها، بارها افزوده یا حذف شده‌اند، مضربی از ۳ نمی‌باشند (در حداقل یک کروموزوم بتای TCR). بنابراین حدود نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل نمی‌توانند پروتئین بتای TCR را رمزدهی کنند. کارکرد مجموعه pre-TCR در تکامل سلول T مشابه با نقش pre-BCR حاوی زنجیره سبک جانشین در تکامل سلول B است. پیام‌های ناشی از pre-TCR موجب بقای سلول‌های pre-T می‌گردد و در تکثیر زیاد سلول‌ها در طی روند تکامل سلول T نقش دارد. پیام‌های pre-TCR هم‌چنین نوترکیبی را در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR آغاز نموده و تیموسیت‌ها را در روند تکامل، از مرحله دوگانه منفی به مرحله دوگانه مثبت هدایت می‌کنند (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد). این پیام‌ها هم‌چنین به‌طور عمده با محدود کردن دسترسی به دیگر آلل‌ها در ماشین نوترکیبی، بازآرایی بیش‌تر جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR را مهار می‌نمایند. نتیجه این امر حذف آللی زنجیره β می‌باشد (یعنی سلول‌های T بالغ فقط یکی از دو آلل زنجیره β به ارث رسیده را بارز می‌نمایند). همانند سلول‌های pre-B، تاکنون مشخص نشده است که pre-TCR چه لیگاندی را (اگر لیگاندی وجود داشته باشد)، شناسایی می‌کند. اعتقاد بر این است که پیام‌دهی از pre-TCR همانند پیام‌دهی در pre-BCR، به‌طورکلی در روشی مستقل از لیگاند صورت می‌گیرد و به هم‌آوری موفقیت‌آمیز مجموعه pre-TCR مربوط می‌شود. انتقال پیام از pre-TCR از طریق تعدادی کیناز و مولکول‌های سازواگر سیتوزولی که در ارتباط با انتقال پیام از طریق TCR نیز می‌باشند، صورت می‌گیرد (بازگشت به فصل ۷) اهمیت کارکرد pre-TCR در روند بلوغ سلول T به‌واسطه پژوهش‌ها زیادی بر روی موش‌های جهش‌یافته، نشان داده شده است. در موش‌های حذف ژن شده فاقد هر یک از اجزای مجموعه TCR (یعنی زنجیره بتای TCR، pre-Tα، CD3، زنجیره زتا یا Lck) روند بلوغ سلول‌های T در مرحله دوگانه منفی متوقف می‌شود.

تیموسیت‌های دوگانه مثبت (Double Positive)

در مرحله بعد از روند بلوغ سلول T، تیموسیت‌ها هر دو مولکول CD4 و CD8 را بارز می‌کنند. این سلول‌ها را تیموسیت‌های دوگانه مثبت می‌گویند. بروز مولکول‌های CD4 و CD8 برای وقایع گزینشی بعدی (در ادامه بیان می‌شوند) ضروری هستند. بازآرایی زنجیره آلفای TCR و بروز هترودایمرهای آلفا بتای TCR در جمعیت سلولی دوگانه مثبت ($CD8^+$ $CD4^+$)، بلافاصله پس از این که سلول‌ها از نقطه وارسی pre-TCR عبور نمودند، انجام می‌شود (بازگشت به شکل‌های ۱۷-۸ و ۱۸-۸). موج دوم بروز ژن Rag در مرحله pre-T سبب پیشبرد نوترکیبی ژن آلفای TCR می‌شود. از آن‌جا که قطعات D در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR وجود ندارند، بازآرایی فقط شامل اتصال قطعات V به J می‌باشد (بازگشت به شکل ۱۹B-۸). تعداد زیاد قطعات Jα احتمالات زیادی را برای اتصال V-J روی کروموزوم فراهم می‌کند. بنابراین پیامد این امر افزایش

1. In-frame

احتمال تولید TCR آلفا بتای کارآمد خواهد بود. برخلاف جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR، که تولید پروتئین و شکل‌گیری pre-TCR در آن سبب مهار بازآرایی می‌شود، در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR حذف آللی اندکی وجود داشته و یا هیچ‌گونه حذف آللی مشاهده نمی‌شود. بنابراین ممکن است بازآرایی موفقیت‌آمیز زنجیره آلفا در هر دو کروموزوم صورت گیرد. اگر چنین شود، سلول T دو زنجیره آلفا را بروز می‌دهد. حداکثر ۳۰ درصد سلول‌های T بالغ محیطی دو نوع TCR مختلف با زنجیره‌های آلفای متفاوت ولی زنجیره بتای یکسان را بارز می‌کنند. احتمال دارد فقط یکی از دو زنجیره آلفا در شکل‌گیری TCR اختصاصی آنتی‌ژن کارآمد نقش داشته باشد. تنظیم رونویسی از ژن زنجیره α شبیه به زنجیره β است. در سمت ′۵ هر ژن $V\alpha$ راه‌اندازهایی با فعالیت پایین وجود دارد. پس از آن که افزاینده رونویسی زنجیره آلفا که در سمت ′۳ ژن $C\alpha$ قرار دارد، به کنار ژن $V\alpha$ منتقل گردید: رونویسی از ژن زنجیره آلفا افزایش می‌یابد. عدم بازآرایی موفق در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR در هر یک از دو کروموزوم منجر به اختلال در گزینش مثبت می‌شود (در ادامه بیان خواهد شد) تیموسیت‌هایی که بازآرایی مولد و موفقی در ژن زنجیره آلفای TCR نداشته‌اند با آپوپتوز از بین می‌روند.

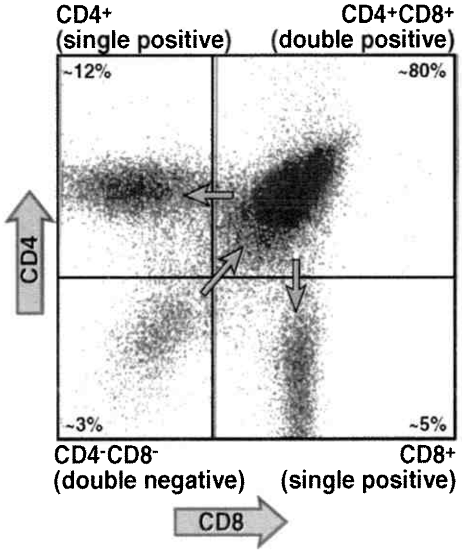
بروز ژن آلفای TCR در مرحله دوگانه مثبت منجر به شکل‌گیری TCR $\alpha\beta$ کامل می‌شود که همراه با پروتئین‌های CD3 و ζ بر سطح سلول بارز می‌شوند. بروز هماهنگ پروتئین‌های CD3 و ζ و هم‌آوری مجموعه TCR برای بروز این مجموعه بر سطح سلول ضروری است. بازآرایی ژن آلفای TCR موجب حذف جایگاه ژنی زنجیره دلتای TCR، واقع بین قطعات V (مشترک با جایگاه ژنی آلفا و دلتا) و قطعات $J\alpha$ می‌شود (بازگشت به شکل ۶-۸). بنابراین سلول T دیگر قادر نیست به سلول $T\gamma\delta$ تبدیل گردد و به‌طور کامل متعهد به تمایز به رده سلول $T\alpha\beta$ خواهد شد. بروز ژن Rag و نوترکیبی بیش‌تر ژن TCR پس از این مرحله از بلوغ متوقف می‌شود.

سلول‌های دوگانه مثبتی که با موفقیت روندهای گزینش را طی نموده‌اند به سلول‌های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ تمایز می‌یابند. این سلول‌ها را تیموسیت‌های یگانه مثبت[1] می‌گویند. بنابراین مراحل بلوغ سلول T در تیموس به‌راحتی از راه بروز CD4 و CD8 تشخیص‌پذیر می‌باشند (شکل ۲۰A-۸). این بلوغ فنوتایپی با تعهد به برنامه‌های کاربردی گوناگون در پی فعال‌شدن در اعضای لنفوئید ثانویه همراه است. سلول‌های $CD4^+$ قابلیت تولید سایتوکاین‌ها را در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی کسب نموده و مولکول‌های اجرایی (مانند لیگاند CD40) را بروز می‌دهند. این مولکول‌های اجرایی به لنفوسیت‌های B، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها «کمک» می‌کنند، در حالی که سلول‌های $CD8^+$ قادر خواهند بود مولکول‌های تولید کنند که سلول‌ها را از بین می‌برند. تیموسیت‌های یگانه مثبت بالغ وارد ناحیه مرکزی (مدولای) تیموس شده و از آن‌جا تیموس را ترک می‌کنند و در بافت‌های لنفوئید محیطی تجمع خواهند کرد.

روندهای گزینش در بلوغ سلول‌های $T\alpha\beta$ محدود به MHC

گزینش سلول‌های T در حال تکامل وابسته به شناسایی آنتی‌ژن (مجموعه‌های پپتید -MHC) در تیموس می‌باشد و مسئول حفظ سلول‌های مفید و حذف سلول‌های بالقوه مضر است. گنجینه نابالغ و گزینش نشده لنفوسیت‌های T شامل سلول هایی بوده که شاید گیرنده‌های آن‌ها پپتید آنتی‌ژنی (خودی یا بیگانه) را که با مولکول MHC (خودی یا بیگانه) عرضه می‌شود، شناسایی نمایند. افزون بر این، از نظر تئوری احتمال دارد گیرنده‌هایی بارز شوند که هیچ نوع مجموعه پپتید -MHC را شناسایی ننمایند. در هر فرد، سلول‌های T مفید سلول‌هایی هستند که برای پپتیدهای بیگانه عرضه‌شده با مولکول‌های MHC همان فرد، یعنی مولکول‌های MHC خودی، اختصاصی می‌باشند. هنگامی که تیموسیت‌های دوگانه مثبت برای نخستین‌بار TCRهای آلفا بتا را بروز می‌دهند، این گیرنده‌ها با پپتیدهای خودی (فقط پپتیدهایی که به‌طور طبیعی در تیموس حضور دارند) متصل به مولکول‌های MHC خودی (فقط مولکول‌های MHC در دسترس برای عرضه پپتیدها)، مواجه می‌شوند. این مجموعه پپتید -MHC خودی به‌طور عمده بر سطح

1. Single-positive thymocytes



شکل ۲۰-۸. بروز CD4 و CD8 در تیموسیت‌ها و گزینش مثبت سلول‌های در تیموس. بلوغ لنفوسیت‌ها را می‌توان با بررسی تغییراتی که در گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 ایجاد می‌شود، پیگیری نمود. در شکل تجزیه فلوسایتومتری دورنگی تیموسیت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی anti-CD4 و anti-CD8، که هر یک به فلور کروم‌های جداگانه‌ای کونژوگه شده‌اند، مشاهده می‌شود. درصد تیموسیت‌های هر جمعیت اصلی در خانه‌های چهارگوش مشاهده می‌گردد. نابالغ‌ترین زیرگروه سلول‌های $CD4^-$ $CD8^-$ (دوگانه منفی) می‌باشند. پیکان‌ها بیانگر توالی روند بلوغ هستند.

سلول‌های اپی‌تلیالی تیموس در بخش قشری عرضه می‌گردند. پیامد این شناسایی، مربوط به قدرت مواجهه TCRها و مجموعه آنتی‌ژن -MHC خودی می‌باشد. گزینش مثبت[1] روندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR آن‌ها با میل پیوندی تام (اویدیتی) کم (یعنی به‌طور ضعیف) به پپتیدهای خودی عرضه‌شده با MHC خودی متصل می‌شوند، بقا خواهند یافت. این شناسایی سلول‌هایی را که می‌توانند آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با مولکول‌های MHC خود فرد را شناسایی کنند، حفظ می‌نماید. در همین هنگام، سلول‌ها براساس این‌که TCR آن‌ها مولکول‌های MHC کلاس II یا I را شناسایی نمایند به ترتیب متعهد به تمایز به رده CD4 یا CD8 خواهند شد. هم‌چنین در هر فرد سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد شناسایی می‌نمایند، بالقوه خطرناک بوده زیرا احتمال دارد چنین شناسایی آغازگر خودایمنی شود. گزینش منفی[2]، روندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCRهای آن‌ها به‌طور محکم به آنتی‌ژن‌های پپتید خودی عرضه‌شده با مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند، حذف می‌گردند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). پیامد نهایی این روندهای گزینش آن است که گنجینه سلول‌های T بالغی که تیموسیت را ترک می‌کنند، محدود به MHC خودی بوده و نسبت به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی تحمل نشان می‌دهند. بنابراین فقط سلول‌های مفید روند بلوغ خود را تکمیل می‌کنند. در بخش‌های بعدی، جزئیات گزینش مثبت و منفی تشریح می‌شود.

گزینش مثبت تیموسیت‌ها: تکامل گنجینه سلول T محدود به MHC خودی

گزینش مثبت روندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR آن‌ها با میل پیوندی تام (اویدیتی) کم (یعنی به‌طور ضعیف) به مجموعه پپتید -MHC خودی متصل می‌شوند برای بقا تحریک می‌شوند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). تیموسیت‌های دوگانه مثبت بدون تحریک آنتی‌ژنی، تولید شده و شروع به بروز TCRهای آلفا بتا با اختصاصیتی که به شکل تصادفی ایجاد می‌شوند، می‌نمایند. این سلول‌های نابالغ در قشر تیموس، با سلول‌های اپی‌تلیال عرضه‌کننده انواع مختلفی از پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس I و II مواجه می‌گردند. شناسایی ضعیف این مجموعه پپتید -MHC خودی باعث پیشبرد بقای سلول‌های T خواهد شد. تیموسیت‌هایی که گیرنده‌های آن‌ها مولکول‌های MHC خود را شناسایی نمی‌کنند، از طریق آپوپتوز از بین می‌روند؛ این پدیده به مرگ در اثر نادیده‌انگاری[3]، موسوم می‌باشند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). بنابراین گزینش مثبت ضمانتی

1. Positive selection
2. Negative selection
3. Neglect

است برای این‌که سلول‌های T محدود به MHC باشند.

در طی عبور از مرحله یگانه مثبت به دوگانه مثبت، تیموسیت‌های محدود به MHC کلاس I، $CD4^-$ $CD8^+$ می‌شوند و تیموسیت‌های محدود به MHC کلاس II، $CD8^-$ $CD4^+$ می‌گردند. سلول‌های T دوگانه مثبت نابالغ، TCR هایی بارز می‌کند که MHC کلاس I خودی و یا MHC نوع II خودی را شناسایی نمایند. دو مدل برای توضیح روند متعهدشدن رده، به‌عنوان پیامد سازگاری صحیح گیرنده‌های کمکی با TCR های شناسایی‌کننده اختصاصی مولکول‌های MHC، فرض شده است. مدل «تصادفی[1]» یا «احتمالی[2]» بر این اساس است که متعهدشدن سلول‌های T نابالغ به‌سوی هر یک از رده‌ها، وابسته به احتمال تمایز اتفاقی سلول دوگانه مثبت به یکی از انواع سلول‌های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ است. در این مدل سلولی که مولکول MHC کلاس I خودی را شناسایی نموده است احتمال دارد به‌طور تصادفی به سلول $CD8^+$ T (باگیرنده کمکی مناسب) تمایز یافته و بقا یابد؛ و یا این‌که به سلول $CD4^+$ T (با گیرنده کمکی نامناسب و اشتباه) تمایز یافته که در این صورت پیام‌های بقا را دریافت نخواهد کرد. در روند تصادفی تمایز به سلول‌های یگانه مثبت، در نیمی از موارد، کمک گیرنده‌ها با نوع مولکول‌های MHC شناسایی شده مطابقت ندارند. دیدگاهی که بیش‌تر مورد قبول می‌باشد روند متعهدشدن رده را اتفاقی ندانسته، بلکه این روند را «آموزشی[3]» می‌داند. مدل آموزشی بیانگر آن است که TCR های محدود به کلاس I و یا II پیام‌های متفاوتی را انتقال داده که به‌طور فعال بیان گیرنده‌های کمکی صحیح و مناسب را القا نموده و بیان دیگر گیرنده‌های کمکی را متوقف می‌نمایند. به‌طورکلی سلول‌های دوگانه مثبت از مرحله‌ای عبور می‌کنند که در آن مولکول CD4 را به میزان بالا و CD8 را به میزان پایین بارز می‌سازند. اگر TCR بر سطح چنین سلول‌هایی محدود به MHC کلاس I باشد، زمانی که با MHC کلاس I و پپتید خودی مناسب مواجه شوند، پیام ضعیفی دریافت می‌نمایند، زیرا سطح کمک گیرنده CD8 پایین است و هم‌چنین CD8 نسبت به CD4 ارتباط کم‌تری با تیروزین کیناز Lck دارد. اما پیام‌های ضعیف موجب فعال‌شدن رونویسی (مانند Runx3) محرک بیان CD8 می‌شوند. پیامد این امر تولید سلول $CD8^+$ T محدود به MHC کلاس I می‌باشد. در مقابل، اگر TCR بر سطح چنین سلول‌هایی محدود به MHC کلاس II باشد زمانی که با مولکول‌های کلاس II مواجه می‌شود، پیام قوی دریافت می‌کند؛ زیرا میزان CD4 بالا بوده و این مولکول به نسبت ارتباط بهتری با Lck نیز دارد. این پیام‌های قوی دسته دیگری از عوامل رونویسی (شامل ThPok) را فعال می‌نمایند که محرک بیان CD4 بوده و سبب توقف بروز CD8 می‌گردند.

پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی در گزینش مثبت نقش اساسی ایفا می‌کنند. در فصل ششم خواندید که مولکول‌های MHC کلاس I و II سطح سلول‌ها همیشه به پپتیدها متصل می‌باشند. پپتیدهای متصل به MHC در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در تیموس شاید دو نقش در گزینش مثبت بر عهده داشته باشند. اول آن‌که، آن‌ها سبب بیان مداوم و پایدار مولکول‌های MHC در سطح سلول می‌شوند، دوم آنکه، آن‌ها احتمال دارد در اختصاصی شدن سلول‌های T که گزینش می‌شوند نیز کارآمد باشند. همچنین براساس پژوهش‌ها تجربی مشخص شده است برخی از پپتیدها در مقایسه با دیگر پپتیدها در روند گزینش مثبت نقش بیشتری دارند و پپتیدهای مختلف در انتخاب گنجینه سلول‌های T، متفاوت هستند. این نتایج نشان می‌دهند که اختصاصی بودن شناسایی آنتی‌ژن، و نه فقط شناسایی MHC، در گزینش مثبت نقش دارد. یکی از پیامدهای گزینش مثبت القاشده با پپتید خودی آن است که سلول‌های T پس از بلوغ توانایی شناسایی پپتیدهای خودی را خواهند داشت. در فصل دوم بیان شد که بقای لنفوسیت‌های مبتدی پیش از برخورد با آنتی‌ژن‌های بیگانه، مستلزم دریافت پیام‌های بقا بوده که به‌نظر حاصل شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اعضای لنفوئید محیطی می‌باشد. احتمال دارد همان پپتیدهای خودی که واسط گزینش مثبت تیموسیت‌های دوگانه مثبت در تیموس هستند در بقای سلول‌های T مبتدی و بالغ (یگانه مثبت) در اعضای محیطی مانند گره‌های لنفاوی و طحال نیز نقش داشته باشند.

---

1. Stochastic
2. Probablilistic
3. Instructional

مدل گزینش مثبت براساس شناسایی ضعیف آنتی‌ژن‌های خودی، از پرسشی اساسی منشأ می‌گیرد: چگونه گزینش مثبت با آنتی‌ژن‌های خودی موجب ایجاد گنجینه‌ای از سلول‌های T پاسخ گردیده که اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیگانه هستند؟ پاسخ احتمالی این است که گزینش مثبت به بسیاری از رده‌های سلول T مختلف اجازه بقا می‌دهد؛ بسیاری از این سلول‌های T که پپتیدهای خودی را با میل پیوندی کم شناسایی نموده‌اند پس از بلوغ، به‌طور تصادفی پپتیدهای بیگانه را با میل پیوندی زیاد شناسایی می‌نمایند، به‌طوری که این شناسایی به فعال‌شدن و القای پاسخ‌های ایمنی منتهی می‌گردد.

گزینش منفی تیموسیت‌ها: تحمل مرکزی[1]

تیموسیت‌هایی که گیرنده‌های آنها مجموعه پپتید-MHC را در تیموس با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد شناسایی نمایند دچار آپوپتوز (گزینش منفی) گردیده و یا به سلول‌های T تنظیمی تمایز می‌یابند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). از سلول‌های T دوگانه مثبت که در تیموس تولید می‌شوند، احتمال دارد برخی TCR هایی را بارز کنند که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی زیاد شناسایی نمایند. پپتیدهای موجود در تیموس، پپتیدهای خودی مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند که به‌طور گسترده بروز می‌کنند و یا بعضی از آنها به‌نظر محدود به بافت‌های خاصی می‌باشند (شایان توجه است، میکروب‌هایی که از طریق مسیرهای رایج، یعنی سطوح اپی‌تلیالی وارد بدن می‌شوند، پس از برداشت به گره‌های لنفی منتقل شده و تمایلی به ورود به تیموس ندارند).در سلول‌های T نابالغ، پیامد شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی تام زیاد، برانگیخته‌شدن روند آپوپتوز می‌باشد که منجر به مرگ یا حذف این سلول‌ها می‌شود. بنابراین، بسیاری از تیموسیت‌های نابالغی که گیرنده‌های دارای میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی را بروز می‌دهند، حذف می‌گردند. این رویداد گزینش منفی گنجینه سلول T می‌باشد. در این گزینش، سلول‌های T بالقوه مضر خودواکنش‌گر را حذف می‌کند و یکی از سازوکارهایی است که موجب عدم پاسخ سیستم ایمنی به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. این ویژگی را تحمل خودی[2] می‌نامند. تحمل القاشده در لنفوسیت‌های نابالغ به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اعضای لنفوئید زایا (یا مرکزی) موسوم به تحمل مرکزی می‌باشد و در مقابل تحملی است که در لنفوسیت‌های بالغ از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اعضای لنفوئید محیطی، ایجاد می‌شود. جزئیات سازوکارها و اهمیت فیزیولوژیک تحمل ایمنی شناختی در فصل پانزدهم مورد بحث قرار می‌گیرد.

حذف سلول‌های T نابالغ خودواکنش‌گر احتمال دارد در هر دو مرحله دوگانه مثبت در قشر تیموس و سلول‌های T یگانه مثبت تازه ساخته‌شده در ناحیه مرکزی روی دهد. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تیموسی که واسطه گزینش منفی می‌باشند، به‌طور عمده شامل سلول‌های دندریتیک منشأگرفته از مغز استخوان، ماکروفاژها (که هر دو در بخش مرکزی تیموس به فراوانی یافت می‌شوند) و همچنین سلول‌های اپی‌تلیال ناحیه مرکزی تیموس می‌باشند، در حالی که سلول‌های اپی‌تلیال قشر تیموس (و شاید به‌طور انحصاری) در القای گزینش مثبت کارآمد می‌باشند. سلول‌های T دوگانه مثبت از طریق کموکاین‌های اختصاصی CCR7 یعنی CCL21 و CCL19 به بخش مرکزی تیموس کشیده می‌شوند. در بخش مرکزی، سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس نوعی پروتئین هسته‌ای را به نام AIRE (تنظیم‌کننده خودایمنی[3]) بارز می‌نماید. AIRE موجب القای بروز شماری از ژن‌های اختصاصی بافت در تیموس می‌شود. این ژن‌ها به‌طور طبیعی فقط در اعضای محیطی اختصاصی مانند پانکراس و تیروئید بارز می‌شوند. بروز وابسته به AIRE این ژن‌ها در تیموس، موجب در دسترس قرار گرفتن بسیاری از پپتیدهای اختصاصی بافت‌ها برای عرضه به سلول‌های T در حال تکامل شده و شرایط حذف (گزینش منفی) این سلول‌ها را فراهم می‌آورند. جهش در ژن رمزکننده AIRE موجب بروز نوعی سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن[4] می‌شود. این امر اهمیت AIRE را در تحمل مرکزی برای آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت نشان می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۵).

---

1. Central tolerance 2. Self-tolerance
3. Autoimmune regulator (AIRE)
4. Autoimmune polyendocrine syndrome

سازوکار گزینش منفی در تیموس، القای مرگ از راه آپوپتوز می‌باشد. برخلاف پدیده مرگ در اثر نادیده‌انگاری، که در غیاب گزینش مثبت صورت می‌گیرد؛ در گزینش منفی پیام‌های فعال محرک مرگ، به دلیل اتصال TCR تیموسیت‌های نابالغ به آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد، تولید می‌شوند. احتمال دارد القای نوعی پروتئین پیش (پرو) ـ آپوپتوزی به نامه Bim، از طریق انتقال پیام با TCR نقش مهمی در القای نشت‌پذیرشدن میتوکندری و آپوپتوز تیموسیت در طی گزینش منفی، دارد (بازگشت به فصل ۱۵). هم‌چنین مشخص شده است که شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد در سلول‌های T نابالغ موجب آپوپتوز شده در حالی که همین نوع شناسایی در سلول‌های T بالغ (در کنار دیگر پیام‌ها، بازگشت به فصل ۹). پاسخ‌های این سلول‌ها را القا می‌نماید. اساس بیوشیمیایی این تفاوت مهم ناشناخته می‌باشد.

شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس می‌تواند موجب تولید جمعیت سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ شود. کارکرد این سلول‌ها جلوگیری از واکنش‌های خودایمنی است (بازگشت به فصل ۱۵). مشخص نیست کدام عوامل، تعیین‌کننده انتخاب یکی از دو سرنوشت سلول‌های T نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی تام زیاد شناسایی نموده‌اند، می‌باشند. این دو سرنوشت همان حذف این سلول‌ها یا تمایز آنها به سلول‌های T تنظیمی است. به نظر می‌آید برهم‌کنشی با میل پیوندی تام کم‌تر از آن‌چه که سبب حذف سلول‌ها می‌شود، موجب تکامل سلول‌های T تنظیمی طبیعی می‌گردد. هر چند مدرک آشکاری در تأیید این نوع افتراق ظریف هنوز به دست نیامده است.

لنفوسیت‌های $T\gamma\delta$

تیموسیت‌های بارزکننده TCR آلفا بتا و گاما دلتا رده‌هایی متفاوت با پیش‌سازهای مشترک هستند. در تیموس جنینی، نخستین ژن TCR که بازآرایی می‌شود در جایگاه‌های ژنی گاما و دلتا واقع شده است. نوترکیبی جایگاه‌های ژنی زنجیره‌های گاما و دلتای TCR به روش مشابه با بازآرایی ژن دیگر گیرنده‌های آنتی‌ژنی صورت می‌گیرد. هر چند به‌نظر می‌رسد ترتیب بازآرایی آنها از دقت کم‌تری نسبت به دیگر جایگاه‌های ژنی برخوردار است. در سلول T دوگانه منفی در حال تکامل، بازآرایی جایگاه‌های ژنی زنجیره بتا، گاما یا دلتا امکان‌پذیر است. اگر سلول پیش از بازآرایی زنجیره بتا، بازآرایی موفقی در جایگاه‌های ژنی گاما و دلتا داشته باشد، به رده سلول T گاما دلتا تمایز می‌یابند. این رویداد در حدود ۱۰ درصد از سلول‌های T دوگانه منفی اتفاق می‌افتد. حدود ۹۰ درصد از سلول‌ها، بازآرایی موفقی در ژن بتای TCR دارند. در حالت اخیر، پیام‌دهی pre-TCR موجب هدایت این سلول‌ها به تمایز به رده سلول TCR آلفا بتا می‌شود. سرانجام به‌دنبال بازآرایی ژن آلفا TCR، ژن دلتا حذف می‌گردد (جایگاه ژنی دلتای TCR در میان جایگاه ژنی آلفا قرار دارد) و بنابراین سلول‌ها به‌طور برگشت‌ناپذیری برای تمایز به رده آلفا بتا متعهد می‌شوند.

تنوع گنجینه سلول‌های $T\gamma\delta$ از لحاظ تئوری حتی از تنوع گنجینه سلول‌های $T\alpha\beta$ نیز بیش‌تر است؛ تا حدی به این دلیل که توالی‌های شناسایی هپتامر ـ نونامتر مجاور قطعات ژنی D موجب اتصال قطعه D به D می‌گردند. اما به‌طور متناقضی تنوع حقیقی TCR های گاما دلتایی که بروز می‌یابند، محدود است زیرا فقط شمار اندکی از قطعات ژنی V، D و J قابل دسترس در سلول‌های T گاما دلتای بالغ مورد استفاده قرار می‌گیرند، که دلیل آن نیز هنوز مشخص نیست. این محدودیت تنوع، یادآور تنوع محدود زیرگره B-1 از لنفوسیت‌های B است و احتمال دارد که سلول‌های T گاما دلتا در نقش نخستین سد دفاعی در مقابل تعداد محدودی از میکروب‌هایی که از سطح اپی‌تلیال وارد شده‌اند، عمل نمایند.

دیگر جمعیت کوچکی از لنفوسیت‌ها که سلول‌های NKT نامیده می‌شوند، نیز در تیموس تکمل می‌یابند که در فصل ۱۰ به‌طور کامل توصیف می‌شوند.

چکیده

- لنفوسیت‌های B و T از پیش‌سازهای مشترکی در مغز استخوان به‌وجود می‌آیند که متعهد به ایجاد رده‌های لنفوسیتی شده‌اند. سلول‌های B در مغز استخوان بالغ می‌شوند، در حالی که اجداد اولیه سلول‌های T به تیموس مهاجرت می‌کنند و مراحل بلوغ خود را در آن‌جا می‌گذرانند. مشخصه بلوغ اولیه، تکثیر سلول‌ها است. این نوع تکثیر با کمک سایتوکاین‌ها، به‌طور عمده IL-7 القا می‌شود و به افزایش چشمگیر تعداد لنفوسیت‌هایی که برای تمایز به رده خاصی متعهد شده‌اند، منتهی می‌گردد.
- پیام‌های خارج سلولی، موجب القای فعال‌شدن عوامل رونویسی محرک بیان ژن‌های اختصاصی رده، می‌شوند. این عوامل رونویسی در سطح کروماتین با در دسترس قرار دادن جایگاه‌های ژنی گیرنده‌های آنتی‌ژن خاص موجب فعال شدن آن‌ها می‌گردند.
- تکامل سلول B و T عبارت است از بازآرایی سوماتیک قطعات ژن گیرده آنتی‌ژنی و بروز ابتدایی پروتئین‌های زنجیره سنگین μ ایمونوگلوبولینی در پیش‌سازهای سلول B و مولکول‌های زنجیره بتای TCR در پیش‌سازهای سلول T می‌باشد. بروز پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژن و گیرنده‌های آنتی‌ژن برای بقا و بلوغ لنفوسیت‌های در حال تکامل و هم‌چنین روندهای گزینش که منجر به تنوع گنجینه اختصاصی بودن آنتی‌ژن مفیدی می‌شوند، ضروری می‌باشد.
- قطعات ژنی محدودی که در ژن‌های پایه به‌صورت مجزا از هم قرار دارند. با نوترکیبی‌های سوماتیک در سلول‌های B و T در حال تکامل، گیرنده‌های متنوع آنتی‌ژن این سلول‌ها را به‌وجود می‌آورند.
- جایگاه‌های ژنی مجزایی، زنجیره سنگین آنتی‌بادی، زنجیره سبک کاپا، زنجیره سبک لامبدا، زنجیره بتای TCR، زنجیره آلفا و دلتای TCR و زنجیره گامای TCR را رمز می‌کنند. این جایگاه ژنی دارای قطعات ژنی V و J هستند. در زنجیره سنگین Ig و جایگاه ژنی بتا و دلتای TCR افزون بر قطعات ژنی V و J قطعات ژنی D نیز وجود دارد. قطعات ژنی J، فرادست اگزون‌های رمزکننده دمین‌های ثابت قرار داشته و قطعات ژنی V در فاصله‌ای دور در فرادست قطعات ژنی J واقع شده‌اند. در صورت وجود قطعات ژنی D، این قطعات بین ژن‌های V و J قرار می‌گیرند. بازآرایی سوماتیک هر دو جایگاه ژنی Ig و TCR شامل اتصال قطعات ژنی D و J در جایگاه‌های حاوی قطعات ژنی D و سپس اتصال قطعه V به قطعات نوترکیب شده DJ می‌باشد. در جایگاه‌های ژنی فاقد قطعه D، بازآرایی سوماتیک شامل اتصال قطعه ژنی V به J است.
- بازآرایی سوماتیک با مجموعه آنزیمی ریکامبیناز که شامل اجزای اختصاصی لنفوسیت یعنی Rag-1 و Rag-2 می‌باشند، انجام می‌شود.
- تنوع گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR به‌علت اتصال قطعات مختلفی از ژن‌های V، D و J رده زاینده (ژرم‌لاین) و هم‌چنین به‌واسطه تنوع اتصالی یا افزوده‌شدن یا حذف تصادفی نوکلئوتیدها در جایگاه‌های نوترکیبی که تنوع اتصالی نام دارد، ایجاد می‌شود. این سازوکارها بیش‌ترین تنوع را در محل اتصال قطعاتی که نواحی بسیار متغیر را در پلی‌پپتیدهای آنتی‌بادی و هم‌چنین TCR تشکیل می‌دهند، ایجاد می‌نمایند.
- بلوغ سلول‌های B طی مراحل مختلفی از نوترکیبی ژن Ig و بروز آن ایجاد می‌شود. در ابتدایی‌ترین پیش‌ساز سلول‌های رده B که pro-B نام دارد. ژن‌های ایمونوگلوبولین در ابتدا در وضعیت ژن‌های پایه (رده زاینده) قرار دارند و در این مرحله بازآرایی D به J در جایگاه ژنی زنجیره سنگین Ig روی می‌دهد.
- در مرحله گذرا (انتقالی) از pro-B به pre-B، نوترکیبی V-D-J و قطعات ژنی ناحیه C ایمونوگلوبولین، تولید می‌شود. اگزون‌های ناحیه C زنجیره μ در RNA زنجیره سنگین طی برش و پیوند به قطعه VDJ متصل شده و به این روش mRNA کامل ایجاد می‌گردد و در نهایت به پروتئین زنجیره μ ترجمه می‌شود. pre-BCR به‌دنبال جفت‌شدن

زنجیره μ با زنجیره‌های سبک جانشین نامتغیر و هم‌چنین اتصال با مولکول‌های پیام‌رسان $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ شکل می‌گیرد. این گیرنده پیام‌های بقا و تکثیر و هم‌چنین پیام‌های مهار بازآرایی را در آلل دیگر زنجیره سنگین فراهم می‌کند (حذف آللی)

- در مرحله سلول B نابالغ، نوترکیبی V-J در جایگاه ژنی کاپا و لامبدا روی می‌دهد و پروتئین‌های زنجیره سبک بارز می‌شوند. سپس زنجیره‌های سبک و سنگین به هم متصل می‌شوند و مولکول‌های IgM کامل را به‌وجود می‌آورند که در سطح سلول بارز می‌شوند. سلول‌های B نابالغ، مغز استخوان را ترک کرده و برای تکمیل روند بلوغ خود به بافت‌های لنفوئید محیطی می‌روند. در مرحله سلول B بالغ، ساخت هر دو نوع زنجیره سنگین μ و δ در سلول‌های B روی می‌دهد که این امر در اثر پیرایش متناوب رونوشت‌های RNA اولیه زنجیره سنگین صورت می‌گیرد. پیامد این وقایع بروز IgM و IgD غشایی است.
- طی بلوغ لنفوسیت B سلول‌های B نابالغ که گیرنده‌های آنتی‌ژن بامیل پیوندی زیاد اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان را بروز داده‌اند، یا ژن‌های گیرنده آن‌ها ویرایش شده و یا این سلول‌ها حذف می‌گردند. ویرایش گیرنده بازآرایی بیش‌تر زنجیره کاپا و یا بازآرایی زنجیره سبک لامبدا می‌باشد. سلول‌های B که زنجیره‌های سبک لامبدا را بارز می‌سازند اغلب سلول‌هایی هستند که روند ویرایش گیرنده را پشت سر گذاشته‌اند.
- بلوغ سلول‌های T در تیموس، شامل بروز ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن، بروز مولکول‌های گیرنده کمکی CD4 و CD8 و موقعیت سلول‌ها در تیموس است. نخستین پیش‌ساز رده T که وارد تیموس می‌شود، گیرنده TCR یا مولکول‌های CD4 و CD8 را بروز نمی‌دهد. سلول‌های T در حال تکامل در تیموس، تیموسیت نام دارند و ابتدا در ناحیه قشر خارجی که محل تکثیر، بازآرایی ژن‌های TCR و بروز مولکول‌های CD3، TCR، CD4 و CD8 غشایی است، قرار می‌گیرند. سلول‌ها در حین بلوغ از ناحیه قشری به ناحیه مرکزی تیموس مهاجرت می‌نمایند.
- نابالغ‌ترین تیموسیت‌ها سلول‌های pro-T نام دارند که $CD4^-$ $CD8^-$ (دوگانه منفی) هستند و ژن‌های TCR آن‌ها در وضعیت ژن‌های پایه (رده زاینده) می‌باشند. در این مرحله بازآرایی ژن‌های زنجیره بتا، دلتا و گامای TCR به‌وقوع می‌پیوندد.
- در مرحله pre-T تیموسیت‌ها هنوز دوگانه منفی هستند اما در جایگاه ژنی زنجیره بتا نوترکیبی V-D-J انجام شده است. رونوشت اولیه زنجیره بتا پردازش می‌شود و قطعه $C\beta$ در مجاورت مجموعه VDJ قرار گرفته و پلی‌پپتید زنجیره β تولید می‌گردد. سپس زنجیره β به زنجیره نامتغیر پروتئین pre-Tα متصل شده و گیرنده pre-TCR را به‌وجود می‌آورد. این گیرنده پیام‌هایی را به سلول ارسال می‌کند که از بازآرایی زنجیره بتای آلل دیگر جلوگیری می‌کند (حذف آللی) و بروز مولکول‌های CD4 و CD8 و تکثیر لنفوسیت‌های نابالغ را تحریک می‌نماید. در مرحله $CD4^+$ $CD8^+$ (دوگانه مثبت) سلول‌های T در حال تکامل، نوترکیبی V-J در جایگاه ژنی α انجام می‌شود و پلی‌پپتید α در سلول تولید می‌گردد. این عامل باعث می‌شود که تعداد اندکی از گیرنده‌های آنتی‌ژنی TCR در سطح سلول‌ها بارز شوند.
- روندهای گزینش، بلوغ تیموسیت‌های بارزکننده TCR و دوگانه مثبت را هدایت نموده و گنجینه سلول T محدود به MHC خودی و هم‌چنین با ویژگی تحمل خودی، ایجاد می‌کنند.
- برای گزینش مثبت تیموسیت‌های $CD4^+$ $CD8^+$ با TCR آلفا بتا، لازم است که مجموعه پپتید متصل به MHC در سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی با میل پیوندی تام (اویدیتی) کم شناسایی شود. بدین روش سلول‌ها از مرگ برنامه‌ریزی شده می‌گریزند. در طی بلوغ تیموسیت‌های با TCR آلفا بتا، این سلول‌ها به‌درون‌ناحیه مرکزی تیموس حرکت کرده و تبدیل به سلول‌های $CD4^+$ $CD8^-$ یا $CD4^-$ $CD8^+$ می‌شوند. متعهدشدن رده همراه با گزینش مثبت می‌باشد. این روند باعث می‌شود TCR که MHC کلاس I را شناسایی می‌کند با CD8 سازگار باشد و بروز CD4

متوقف شود و TCR که MHC کلاس II را شناسایی می‌نماید با CD4 سازگار باشد و بروز CD8 مهار می‌گردد.

- گزینش منفی تیموسیت‌های دوگانه مثبت با TCR آلفا بتا و $CD4^+$ $CD8^+$، زمانی‌روی می‌دهد که این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های موجود در تیموس را با میل پیوندی تام زیاد شناسایی نمایند. این روند مسئول تحمل برای بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی است. تیموسیت‌های ناحیه مرکزی تیموس دچار گزینش منفی می‌شوند و سلول‌هایی که به‌طور کلونال (دودمانی) حذف نشده‌اند، توانایی تمایز به سلول‌های T مبتدی $CD4^+$ یا $CD8^+$ را کسب می‌نمایند. این سلول‌ها در نهایت به بافت‌های لنفوئید محیطی مهاجرت می‌کنند.



فصل

۹

فعال‌شدن لنفوسیت‌های T

هدف از فعال‌شدن سلول T، تولید تعداد فراوانی از سلول‌های اجرایی دارای کارکرد از مقادیر کم لنفوسیت‌های مبتدی می‌باشد که با گیرنده‌های از قبل ساخته‌شده اختصاصی هر آنتی‌ژن، قادر به حذف آن باشد و جمعیتی از سلول‌های T خاطره با عمر طولانی برای حذف سریع در برخورد مجدد با آنتی‌ژن را تولید نماید. ویژگی اساسی پاسخ سلول T، شبیه به همه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی[1]، کارکرد بسیار اختصاصی آن برای آنتی‌ژن محرک پاسخ ایمنی می‌باشد.

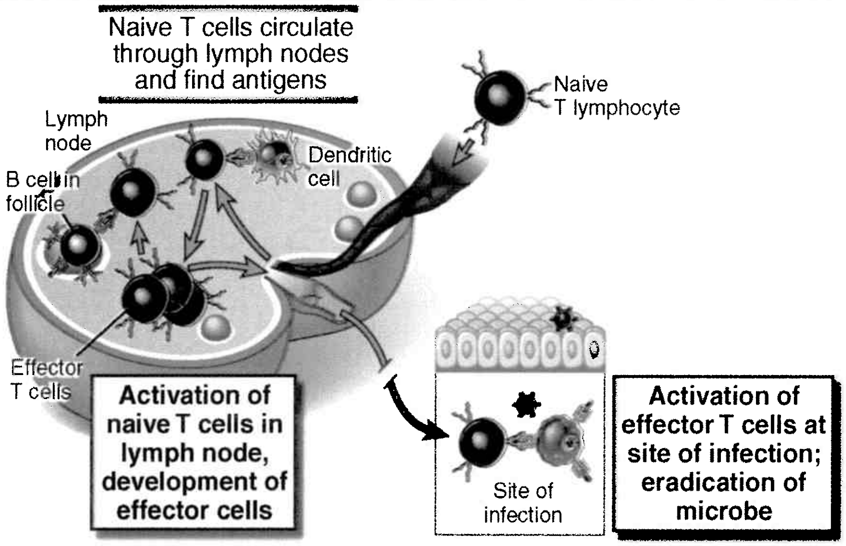
به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن با گیرنده لنفوسیت T

فعال‌شدن اولیه سلول‌های T مبتدی[2] و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول T آغاز می‌گردد. در فصل ششم اختصاصی بودن سلول‌های T برای قطعات پپتیدی حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی متصل می‌شوند، مورد بحث قرار گرفته است. در فصل هفتم گیرنده‌های آنتی‌ژن و دیگر مولکول‌های سلول‌های T که در پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌ها شرکت دارند، بررسی شد. در این فصل اساس زیست‌شناختی فعال‌شدن سلول T مورد بحث قرار خواهند گرفت. ما این فصل را با مروری کوتاه بر فعال‌شدن سلول T آغاز می‌کنیم. نقش محرک‌های کمکی و دیگر پیام‌های ایجادشده از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)[3] در فعال‌شدن سلول T مورد بحث قرار می‌گیرد و مراحل تکثیر و تمایز سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T در پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه تشریح خواهد شد. در فصل یازدهم کارکرد سلول‌های اجرایی تمایز یافته در دفاع میزبان مورد بحث قرار خواهد گرفت. بنابراین فصل‌های نهم و دهم و یازدهم زیست‌شناسی کارکرد و فعالیت لنفوسیت‌های T را در ایمنی سلولی پوشش خواهند داد.

مروری کلی بر فعال شدن لنفوسیت T

فعال‌سازی اولیه لنفوسیت‌های T مبتدی به‌طور عمده در اعضای لنفوئید ثانویه رخ می‌دهد که با عبور از آن‌ها،

1. Adaptive immune responses
2. Naive T cell
3. Antigen-presenting cells

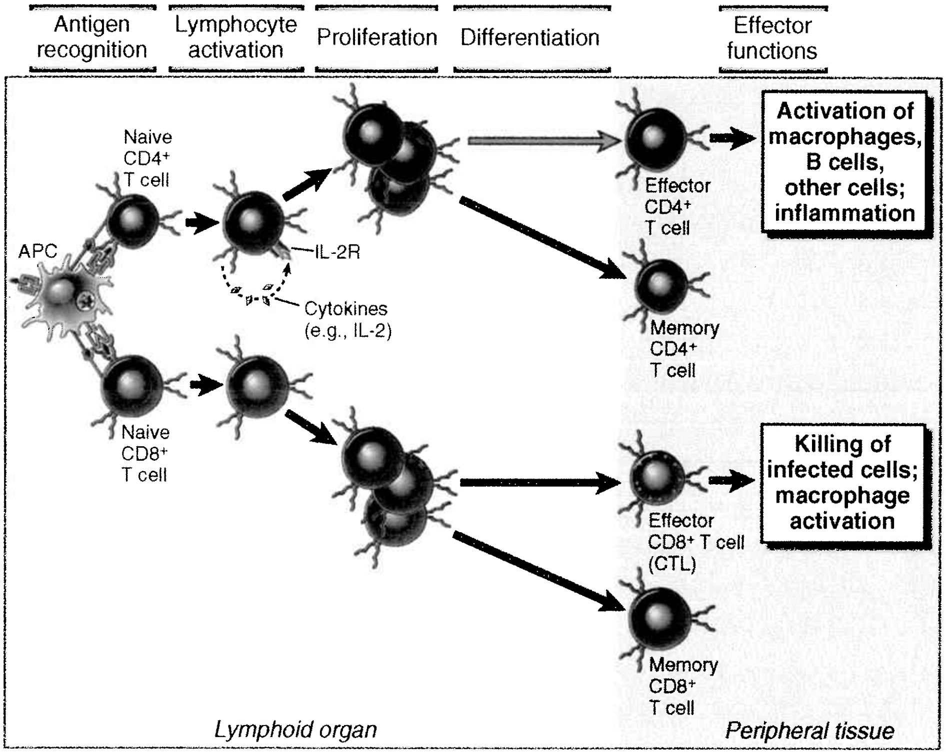


شکل ۱-۹. فعال شدن سلول‌های T مبتدی و اجرایی توسط آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های دندریتیک به گره‌های لنفی حمل می‌شوند، توسط T مبتدی که از بین این گره‌های لنفی عبور می‌کنند شناسایی می‌شوند. سلول‌های T فعال می‌شوند و به سلول‌های خاطره و اجرایی تمایز می‌یابند که ممکن است در گره‌های لنفاوی باقی بمانند و یا به دیگر اعضای لنفوئید مهاجرت کنند. در محل‌های عفونت، سلول‌های اجرایی دوباره توسط آنتی‌ژن فعال می‌شوند و فعالیت‌های مختلفی نظیر فعال کردن ماکروفاژها را انجام می‌دهند.

سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول‌های دندریتیک بالغ مواجه می‌گردند (شکل ۱-۹). دودمان‌های لنفوسیت‌های T با ویژگی‌های متعدد، قبل از برخورد با آنتی‌ژن در تیموس تولید می‌گردند. لنفوسیت‌های T مبتدی که آنتی‌ژنی را شناسایی نکرده و به آن پاسخ نداده‌اند، در سرتاسر بدن به‌صورت سلول‌های در حال استراحت گردش می‌کنند و فقط پس از فعال‌شدن قابلیت‌های اجرایی را سب می‌نمایند. فعال‌شدن لنفوسیت‌های T مبتدی در اعضای لنفوئید تخصص یافته‌ای که لنفوسیت T مبتدی در کنار سلول‌های APC قرار می‌گیرد رخ می‌دهد (بازگشت به فصول ۲ و ۶).

لنفوسیت‌های T مبتدی به‌طور گذرا وارد اعضای لنفوئیدشده و با بسیاری از سلول‌های دندریتیک برهم‌کنش می‌دهد. هنگامی که با آنتی‌ژنی برخورد کنند که برای آن گیرنده اختصاصی بروز داده باشند، در این اعضا متوقف می‌شوند. سلول‌های دندریتیک ممکن است در اعضای لنفوئید مشغول به عرضه آنتی‌ژن‌های بی‌نهایت گوناگونی باشند. سلول‌های T پیوسته در حال رفت‌وآمد بوده و به‌طور عمده به شبکه‌های رتیکولار فیبروبلاستی هدایت می‌شوند که بستری (ماتریکس) بنیادی برای ناحیه سلول T در اعضای لنفوئید می‌باشد که توسط سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی ساخته می‌شود. نتیجه شناسایی آنتی‌ژن ایجاد سیگنال‌های بیوشیمیایی است که منجر به توقف سریع سلول‌های T می‌شود. این فرآیند تماس بین سلول‌های T و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مرتبط را پایدار نموده و به سلول‌های T اجازه می‌دهد تا برنامه‌های اجرایی خود را آغاز کنند.

شناسایی آنتی‌ژن و دیگر محرک‌های فعال‌سازی موجب القای چندین پاسخ می‌گردد: ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌های T، تکثیر لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن که منجر به افزایش تعداد سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن (گسترش کلونی) می‌گردد و تمایز سلول‌های مبتدی به لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره (شکل ۲-۹). افزون بر این، روند فعال‌شدن لنفوسیت T با



شکل ۲-۹. مراحل پاسخ‌های سلول T. شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های T سبب تحریک ترشح سایتوکاین (مانند IL-2) به‌ویژه در سلول‌های $CD4^+$ T، گسترش کلونی به دنبال تکثیر سلولی و تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی یا خاطره می‌شود. در فاز اجرایی پاسخ، پاسخ سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی به آنتی‌ژن‌ها از طریق تولید سایتوکاین‌هایی که چندین فعالیت مانند فراخوانی و فعال کردن لکوسیت‌ها و فعال‌سازی لنفوسیت‌های B را دارند می‌باشد و سلول‌های $CD8^+$ CTL با کشتن دیگر سلول‌ها پاسخ می‌دهند.

تغییراتی در مولکول‌های سطحی همراه است که بسیاری از آن‌ها نقش مهمی در تحریک و یا مهار پاسخ ایفا می‌کنند. به‌علت حضور چندین سازوکار تکثیری با بازخورد مثبت، گسترش کلونی[1] و تمایز بسیار سریع رخ می‌دهد. برای نمونه، تولید سایتوکاین از لنفوسیت T فعال‌شده، تکثیر و تمایز سلول T را به سلول اجرایی تحریک می‌کند. افزون بر این سلول‌های T فعال‌شده پیام‌هایی را در حمایت از APCها ایجاد می‌کنند که موجب افزایش فعالیت آن‌ها در فعال‌سازی سلول‌های T می‌گردد. به‌طور هم‌زمان برخی مولکول‌های سطحی که در سلول‌های T فعال‌شده بروز یافته‌اند و هم‌چنین سایتوکاین‌های ترشح‌شده از آن‌ها دارای کارکرد اجرایی بوده و در مهار پاسخ‌ها نقش مهمی دارند. مراحل پاسخ سلول T و ویژگی حلقه‌های بازخورد مثبت و منفی در همین فصل بحث خواهد شد.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نه تنها آنتی‌ژن‌ها را عرضه می‌کنند بلکه محرک‌هایی را ایجاد می‌کنند که بزرگی و ماهیت پاسخ‌های سلول T را جهت‌دهی می‌نمایند. این محرک‌ها شامل مولکول‌های سطحی و سایتوکاین‌های ترشحی می‌باشند. انواع گوناگون سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ممکن است پیام‌های جداگانه‌ای را ایجاد کنند که تکامل انواع گوناگون سلول‌های اجرایی را القا

1. Clonal expansion

کنند. پیرامون نقش این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در فعال کردن سلول‌های T و چگونگی پاسخ‌های اجرایی آن‌ها در این فصل و فصل ۱۰ توضیحاتی داده خواهد شد.

سلول‌های T اجرایی[1] آنتی‌ژن‌ها را در اعضای لنفوئید و یا بافت‌های غیرلنفوئید محیطی شناسایی می‌کنند و برای انجام اعمال اجرایی خود یعنی ریشه‌کنی میکروب‌ها و در شرایط بیماری، برای التهاب و صدمه بافتی فعال می‌شوند. سلول‌های مبتدی به‌طور عمده در اعضای لنفوئید فعال می‌شوند، اما سلول‌های اجرایی تمایز یافته در هر بافتی می‌توانند فعالیت کنند (بازگشت به شکل ۱-۹). مراحل تمایز از سلول‌های مبتدی به اجرایی با کسب قابلیت اختصاصی و توانایی مهاجرت به هر نقطه‌ای از محل التهاب و عفونت همراه است. در این محل‌ها سلول‌های اجرایی دوباره با آنتی‌ژن روبه‌رو می‌شوند و به‌علت اختصاصی بودن، موجب حذف منبع آنتی‌ژنی می‌شوند. سلول‌های T اجرایی از زیر گروه $CD4^+$ T کمکی[2] براساس کارکرد و تولید سایتوکاین‌ها به چندین زیرگروه تقسیم می‌گردند. برخی از این سلول‌های کمکی تمایز یافته با تولید مولکول‌های سطحی وترشح سایتوکاین‌ها، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلع‌شده فعال (کمک) می‌کنند. دیگر سلول‌های کمکی با تولید سایتوکاین‌ها در فراخوانی لکوسیت‌ها و ایجاد التهاب نقش دارند. بعضی دیگر از این سلول‌ها کارکرد سطح مخاطی را افزایش می‌دهند و تعدادی دیگر در گره‌های لنفاوی باقی مانده و در تمایز سلول‌های B به سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی کمک می‌کنند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش[3] $CD8^+$ (CTLs)، سلول‌های توموری که عرضه‌کننده آنتی‌ژن‌های متصل به MHC کلاس I هستند را از بین می‌برند و نیز سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال کرده و التهاب را موجب می‌شوند.

سلول‌های T خاطره[4] که با فعال‌شدن سلول T ایجاد می‌گردند، سلول‌هایی با عمر طولانی و توانایی افزایش یافته برای پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌ها هستند. این سلول‌ها در جمعیت لنفوسیت‌های در حال گردش حضور دارند و در بافت‌های مخاطی، پوست و اعضای لنفوئید به فراوانی دیده می‌شوند. پس از کاهش پاسخ سلول T، تعداد زیادی سلول خاطره از کلون پاسخ‌دهنده، به نسبت سلول‌های T مبتدی قبل از پاسخ به‌وجود می‌آید. این سلول‌های خاطره در مواجهه بعدی با همان آنتی‌ژن به سرعت پاسخ داده و سلول‌های اجرایی جدیدی را برای حذف آنتی‌ژن تولید می‌کنند.

پاسخ‌های سلول T پس از حذف آنتی‌ژن با سلول‌های اجرایی، کاهش می‌یابد. این کاهش پاسخ برای بازگشت سیستم ایمنی به حالت تعادل و هوموستاز حایز اهمیت است. پاسخ های سلول T، به‌طور عمده به‌لیل مرگ تعداد زیادی از سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن از طریق آپوپتوز، کاهش می‌یابند. دلیل این موضوع آن است که پس از حذف آنتی‌ژن، لنفوسیت‌ها از محرک‌های بقا، که به‌طور طبیعی از آنتی‌ژن، محرک‌های کمکی و سایتوکاین‌های تولیدشده در طی واکنش‌های التهابی در مقابل آنتی‌ژن فراهم می‌شوند، محروم خواهند ماند. تبرآورد می‌شود که بیش از ۹۰ درصد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن که به‌دنبال گسترش کلونی ایجاد شده‌اند، پس از پاک‌سازی آنتی‌ژن، با آپوپتوز از بین می‌روند. افزون بر این، مسیرهای مهاری فعال‌شده توسط شناسایی آنتی‌ژن، بزرگی و مدت پاسخ‌های اجرایی راکنترل می‌کنند.

با این مرور کلی، در ادامه در مورد پیام‌های مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T و مراحل مشترک سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ بحث خواهیم کرد. سپس سلول‌های اجرایی و خاطره از رده سلول T $CD4^+$ و $CD8^+$ را با تأکید بر زیرگروه‌های سلول‌های T $CD4^+$ و سایتوکاین‌های تولیدشده از آن‌ها توضیح خواهیم داد. در نهایت در مورد کاهش پاسخ‌های ایمنی بحث خواهیم کرد.

پیام‌های مورد نیاز برای فعال‌شدن لنفوسیت T

تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T به سلول‌های اجرایی و خاطره نیازمند شناسایی آنتی‌ژن، محرک‌های کمکی، تولید سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های T و APC و دیگر سلول‌ها در محل شناسایی آنتی‌ژن می‌باشد. در این قسمت، به‌طور خلاصه به بحث در مورد ماهیت

1. Effector T cells
2. Helper
3. Cytotoxic T lymphocyte
4. Memory T cells

آنتی‌ژن‌های شناسایی شده با سلول‌های T، مولکول‌های کمک محرک و گیرنده‌های آن‌ها که در فعال‌سازی سلول T نقش دارند، خواهیم پرداخت. سایتوکاین‌ها نیز در ادامه این فصل و فصل ۱۰ بحث خواهند شد.

شناسایی آنتی‌ژن[1]

آنتی‌ژن همیشه نخستین پیام ضروری برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها است که نتیجه آن، اطمینان از اختصاصی بودن پاسخ سیستم ایمنی برای آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$، فقط قادر به پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و با ترکیبات شیمیایی همراه با پروتئین‌ها هستند زیرا این سلول‌ها مجموعه پپتید -MHC را در سطح APCها شناسایی می‌کنند. افزون بر TCR که پپتیدهای عرضه شده با MHC را شناسایی می‌کند، چندین پروتئین سطحی دیگر از سلول T در مراحل فعال‌شدن آن دخالت دارند (بازگشت به شکل ۹-۷). این پروتئین‌ها شامل مولکول‌های چسبان[2]، که پایدارکننده برهم‌کنش سلول T با APC بوده و هم‌چنین محرک‌های کمکی که در ادامه توضیح داده خواهد شد، می‌باشند. ماهیت پیام‌های بیوشیمیایی آزادشده از گیرنده‌های آنتی‌ژنی و نقش آن پیام‌ها در پاسخ‌های کارکردی سلول‌های T در فصل هفتم توضیح داده شدند.

فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی نیازمند شناسایی آنتی‌ژن عرضه‌شده با سلول‌های دندریتیک است. نقش حیاتی سلول‌های دندریتیک آغاز پاسخ‌های سلول T است، زیرا این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در جایگاه مناسبی برای برهم‌کنش با سلول‌های T قرار گرفته‌اند (بازگشت به فصل ۶). افزون بر این فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی وابسته به پیام‌هایی مانند کمک محرک‌ها (پیش‌تر بحث شد) است که به میزان بالایی در سطح سلول‌های دندریتیک بیان می‌شوند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از سدهای اپی‌تلیالی عبور می‌کنند یا در بافت‌ها ایجاد می‌شوند توسط سلول‌های دندریتیک گرفته شده و به گره‌های لنفاوی بوده می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند نیز ممکن است توسط سلول‌های دندریتیک طحالی برداشته شوند. اگر این آنتی‌ژن‌ها بخشی از ساختار میکروب‌ها باشند یا در کنار همیار (ادجوانت‌ها که در ساختار واکسن‌ها به کار می‌روند) به کار بروند، با آغاز پاسخ ایمنی ذاتی سلول‌های دندریتیک فعال‌شده و در نتیجه کمک محرک‌ها را بروز می‌دهند.

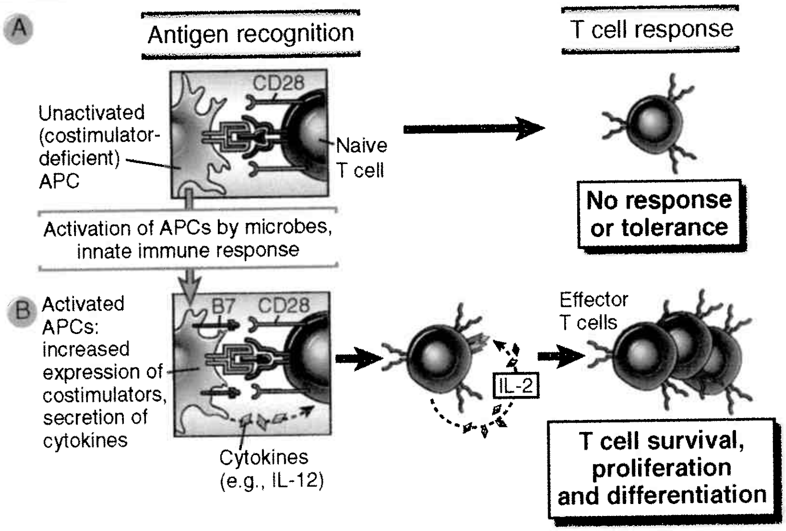
سلول‌های دندریتیک به همراه آنتی‌ژن‌های گرفته‌شده به نواحی سلول T در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده، مهاجرت می‌کند. هم‌چنان‌که در فصل ۶ گفته شد، سلول‌های T مبتدی و سلول‌های دندریتیک بالغ، هر دو به نواحی سلول T در اعضای لنفوئید ثانویه کشانده می‌شوند که توسط کموکاین‌های ساخته شده در این جایگاه‌ها صورت می‌گیرد و گیرنده کموکاینی CCR7 موجود در سطح این سلول‌ها را درگیر می‌کند. هنگامی که سلول‌های دندریتیک بالغ به نواحل سلول T می‌رسند، پپتیدهای آنتی‌ژنی را در سطح مولکول‌های MHC و نیز کمک گیرنده‌ها را بروز می‌دهند. سلول‌های دندریتیک پپتیدهای برگرفته از پروتئین $CD4^+$ و هم‌چنین پپتیدهای برگرفته از پروتئین‌های هسته‌ای و سیتوزولی را با مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های T مبتدی $CD8^+$ عرضه می‌کنند (بازگشت به فصل ۶).

سلول‌های T اجرایی تمایز یافته می‌توانند به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده از سلول‌های دیگر به غیر از سلول‌های دندریتیک پاسخ دهند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال، سلول‌های B آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T کمکی عرضه و پیام‌های فعال‌کنندگی را از آن‌ها دریافت می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۲). در پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول، ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به سلول T عرضه می‌کند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند (بازگشت به فصل ۱۰) هر سلول هسته‌داری می‌تواند آنتی‌ژن را به سلول $CD8^+$ T (CTL) عرضه کند اما سرنوشت چنین سلولی مرگ خواهد بود (بازگشت به فصل ۱۱).

نقش کمک محرک‌ها در فعال‌شدن سلول T

تکثیر و تمایز سلول‌های T مبتدی، افزون بر پیام‌های القایی از آنتی‌ژن، به پیام‌های ناشی از مولکول‌های سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به نام کمک محرک‌ها نیز نیاز دارد (شکل ۳-۹). نیاز به پیام‌های کمک محرک نخستین‌بار با یافته‌های تجربی پیشنهاد شد که نشان

1. Recognition of antigen
2. Adhesion molecules



شکل ۳-۹. کارکرد کمک محرک‌ها در فعال‌سازی سلول A .T. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) در حال استراحت، کمک محرک‌هایی را به میزان اندک بارز می‌کند و یا بارز نکرده و لذا نمی‌توانند سلول‌های T مبتدی را فعال کنند. شناسایی آنتی‌ژن بدون محرک کمکی ممکن است سلول T را دچار بی‌پاسخی (آنرژی) نماید، این پدیده در فصل ۱۴ بحث خواهد شد). **B**. میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب فعال‌شدن APCها برای بروز کمک محرک‌ها از قبیل مولکول B7 می‌شوند. سپس APCها توانایی فعال‌سازی سلول‌های T را پیدا می‌کند. هم‌چنین APCهای فعال‌شده سایتوکاین‌هایی نظیر IL-12 را ترشح می‌کنند که تمایز سلول‌های T مبتدی به اجری را تحریک می‌نمایند.

می‌داد اتصال گیرنده آنتی‌ژن به تنهایی (به‌طور مثال با اتصال متقاطع[1] با آنتی‌بادی‌های ضد CD3) منجر به ایجاد پاسخ‌های ضعیف‌تری در مقایسه با آنتی‌ژن‌های عرضه شده با APCهای فعال‌شده می‌شود. این نتایج نشان داد که APCها می‌بایستی مولکول‌هایی علاوه بر آنتی‌ژن را بروز دهند که برای فعال‌شدن سلول T مورد نیاز است. این مولکول‌ها، کمک محرک‌ها نام دارند و پیام دوم برای فعال‌شدن سلول T هستند، زیرا به همراه آنتی‌ژن (پیام اول) عمل می‌کنند تا سلول‌های T را تحریک نمایند. سلول T شناسایی کننده آنتی‌ژن در غیاب کمک محرک در پاسخ شکست خورده و با آپوپتوز برنامه‌ریزی شده از بین می‌روند و یا اینکه وارد نوعی حالت بی‌پاسخی به نام آنرژی[2] (فلج) می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۵).

محرک‌های کمکی خانواده B7:CD28

شناخته‌شده‌ترین مسیر کمک محرک در فعال‌شدن سلول T. *گیرنده سطحی سلول T به نام CD28 است که به مولکول‌های کمک محرک B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بارز شده بر سطح APCهای فعال‌شده متصل می‌شود.* مولکول CD28 در جریان مطالعه غربال‌گری آنتی‌بادی‌هایی که همراه آنتی‌بادی فعال‌کننده Anti-CD3 (در نقش تقلیدکننده عمل آنتی‌ژن)، پاسخ سلول‌های T را فعال می‌کردند، کشف شد. دیری نگذشت که این مطالعات با شناسایی لیگاندهای مولکول CD28 که B7 نامیده شدند دنبال شدند و بعدها نشان داده شد که دو پروتئین همسان با نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) می‌باشند. نقش اساسی CD28، B7-1 و B7-2 در فعال‌شدن سلول T نه فقط با آزمایش‌های حاصل از اتصال متقاطع آنتی‌بادی، بلکه با نقص ایمنی شدید سلول T به‌دنبال حذف این مولکول‌ها درموش و هم‌چنین با عوامل متصل‌شونده و سرکوب‌کننده

1. Cross-linking
2. Anergy

مولکول B7 برای مهار بعضی از پاسخ‌های سلول T در حیوانات و انسان‌ها به اثبات رسیده است، معرفی عوامل درمانی بر همین اساس در ادامه بحث می‌شوند.

مولکول‌های B7-1 و B7-2 از لحاظ ساختمانی مشابه گلیکوپروتئین‌های تک زنجیره‌ای درون غشایی هستند و هر کدام از این مولکول‌ها دو دمین[1] شبه ایمونوگلوبولینی خارج سلولی دارند. هر چند که در سطح سلول مولکول B7-1 به‌صورت دایمر و B7-2 به صورت مونومر می‌باشد. CD28 مولکولی هومودایمر با پیوند دی سولفیدی است که هر زیرواحد دارای یک دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی است. مولکول CD28 در سطح بیش از ۹۰ درصد سلول‌های $CD4^+$ T و ۵۰ درصد سلول‌های $CD8^+$ T در انسان (و در همه سلول‌های T مبتدی در موش) بروز می‌یابد.

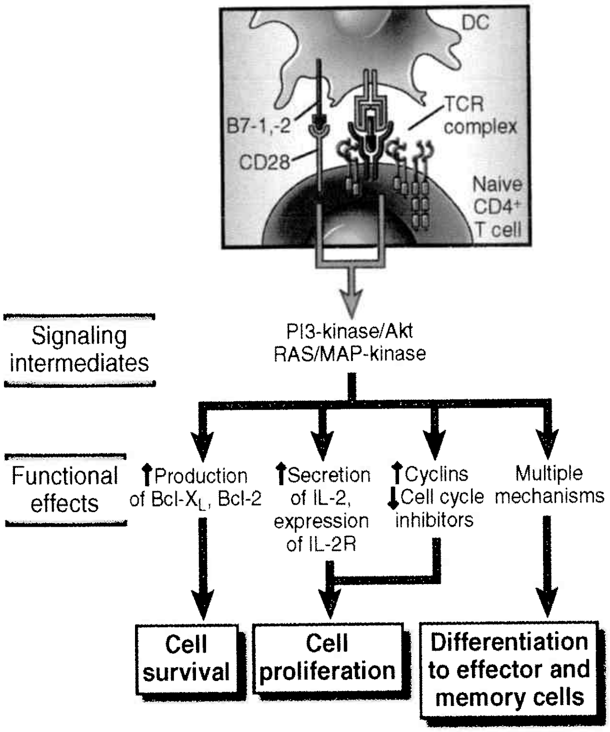
بروز کمک‌محرک‌های B7، تنظیم‌شده می‌باشد و این امر سبب می‌شود که پاسخ‌های لنفوسیت T فقط در زمان و مکان مناسب آغاز گردند. مولکول‌های B7، به‌طور عمده در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شامل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B بارز می‌شوند. این مولکول‌ها در سطح APC‌های در حال استراحت یا وجود ندارند و یا به مقدار کم بروز می‌کنند. القای مولکول‌های B7 با محرک‌های مختلف نظیر فرآورده‌های میکروبی متصل‌شونده به گیرنده‌های شبه Toll[2] و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون گاما[3] که در طی واکنش‌های ایمنی ذاتی در مقابل میکروب‌ها تولید می‌شوند، افزایش می‌یابند. القای کمک محرک‌ها با میکروب‌ها و سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی موجب پیش‌برد پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌شود. این مورد توضیح جالبی از نقش پاسخ ایمنی ذاتی در تقویت ایمنی هومورال محسوب می‌شود (بازگشت به فصل ۴). افزون بر این، سلول‌های T فعال‌شده، مولکول CD40L را در سطح خود بارز می‌کنند که به مولکول CD40 سطح APC متصل می‌گردد. پیامد این امر، ارسال پیام‌هایی است که موجب افزایش بروز محرک‌های کمکی B7 در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌شوند. این حلقه تنظیمی در تقویت پاسخ‌های سلول T به‌کار می‌رود (در ادامه بحث می‌شود). در بین APC‌های نیرومند سلول‌های دندریتیک بالغ بیش‌ترین مقدار مولکول‌های کمک محرک را بارز می‌نمایند. از این رو سلول‌ها محرک‌های قوی سلول‌های T مبتدی می‌باشند.

در فصل ششم نقش اساسی **همیارها (ادجوانت)** در القای پاسخ‌های اولیه سلول T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، نظیر واکسن‌ها، بیان شد. بسیاری از همیارها، فرآورده‌های میکروب‌ها یا مقلد میکروب‌ها می‌باشند. یکی از فعالیت‌های اصلی آن‌ها در فعال‌شدن سلول T، تحریک بروز کمک محرک‌ها در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشد.

از آن‌جایی که APC‌های غیرفعال و یا در حال استراحت می‌توانند در بافت‌های طبیعی آنتی‌ژن‌های خودی را به سلول‌های T عرضه نمایند، بنابراین بروز مقادیر بسیار کم کمک محرک‌ها در سطح این سلول‌ها موجب می‌شود که سلول‌های T خودواکنش‌گر[4] بالقوه، فعال نشده و یا شاید دچار آنرژی شوند (بازگشت به فصل ۱۵). یکی از کارکردهای اصلی مسیر B7-CD28 تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی[5] می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۵). احتمال دارد مقادیر کم از کمک محرک‌های B7 که به‌طور دائم بر سطح سلول‌های APC در حال استراحت بروز می‌یابند، برای حفظ سلول‌های T تنظیمی ضروری باشند که این امر خود برای تحمل[6] به آنتی‌ژن‌های خودی حائز اهمیت است. الگوی زمانی بروز B7-1 و B7-2 متفاوت است. B7-2 به‌طور ذاتی به میزان کم بروز می‌یابد و پس از فعال‌شدن APC‌ها به سرعت القا می‌گردد، در حالی که B7-1 به‌طور ذاتی بروز نمی‌یابد و چند ساعت یا چند روز بعد القا می‌شود.

پیام‌های ناشی از CD28، همراه با شناسایی آنتی‌ژن بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T اختصاصی را تقویت می‌کند. اتصال CD28 منجر به فعال‌شدن چندین مسیر پیام‌رسان می‌گردد. برخی از آن‌ها پیام‌های ناشی از مجموعه گیرنده TCR را تقویت می‌کنند و برخی دیگر به‌طور مستقل، اما موازی با پیام‌های TCR عمل می‌کنند (شکل ۴-۹). دنباله سیتوپلاسمی مولکول CD28 شامل ناحیه‌ای

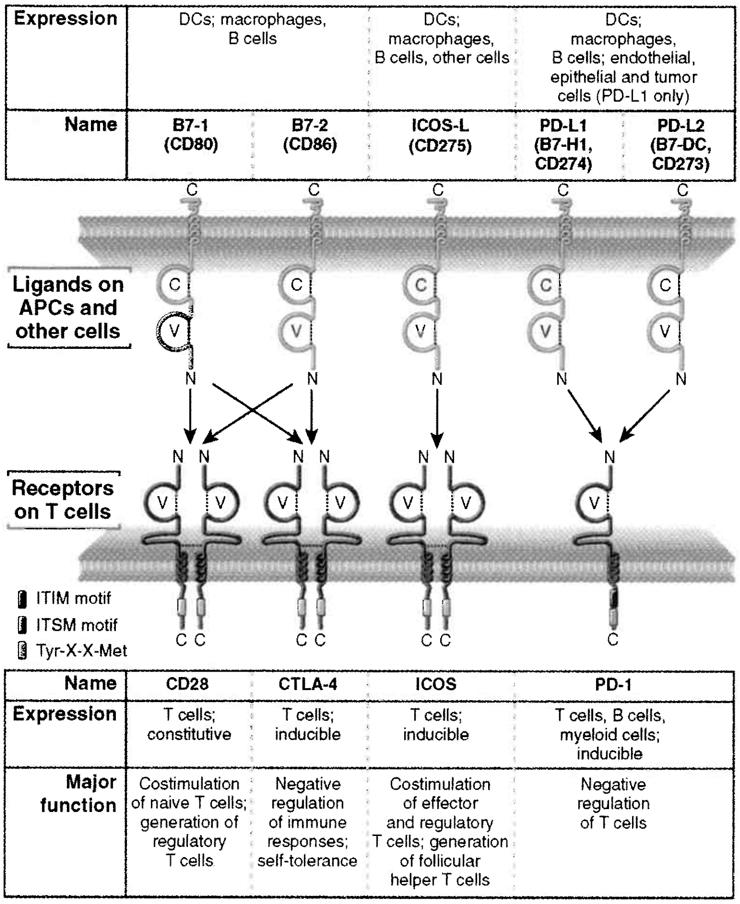
1. Domain
2. Toll-like receptor
3. IFN-γ
4. Self-reactive T cells
5. Regulatory T cell
6. Tolerance



شکل ۴-۹. سازوکارهای تحریک سلول T با CD28. درگیر شدن CD28 موجب تحریک مسیرهای پیام‌دهی می‌گردد که همراه پیام‌های TCR، بیان پروتئین‌های بقای سلولی را افزایش می‌دهد. سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های سایتوکاینی تکثیر سلولی را القا نموده و تمایز سلول را به سمت خاطره و اجرایی تحریک می‌نماید. وقایع تمایز می‌تواند در مقایسه با گسترش کلونی ثانویه باشند. هم‌چنین می‌تواند شامل افزایش عوامل رونویسی گوناگونی باشد.

غنی از تیروزین است که پس از فسفوریلاسیون موجب فراخوانی زیرواحد تنظیمی از فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز[1] می‌شود. دنباله سیتوپلاسمی CD28 شامل دو ناحیه غنی از پرولین نیز می‌باشد که یک ناحیه آن به تیروزین کیناز Itk از خانواده Tec و ناحیه دیگر به کیناز Lck از خانواده Src متصل می‌شود. اتصال CD28 با لیگاندش یعنی B7، منجر به فعال‌شدن PI3 کیناز و Akt کیناز شده و موجب تسهیل فعالیت مسیر MAP کیناز Ras/ERK می‌گردد. همان‌طور که در فصل هفتم توضیح داده شد، مسیر PI3 کیناز، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- فسفات[2] (PIP3) را در سطح درونی غشای پلاسمایی ایجاد می‌کند که در فراخوانی و فعال‌شدن تیروزین کیناز Itk، فسفولیپاز C زیرواحد گاما (PLCγ) و کیناز دیگری به نام PDK1 نقش دارد. PDK1، Akt را فسفوریله و فعال می‌کند. در مقابل، Akt با فسفوریله کردن تعدادی از مولکول‌های هدف موجب غیرفعال شدن پروتئین‌های پیش آپوپتوزی و فعال‌شدن عوامل ضدآپوپتوزی می‌گردد؛ بنابراین در افزایش بقای سلولی نقش دارد. هم‌چنین CD28 مسیر مستقل را برای فعال‌شدن عامل مبادله Vav مهیا می‌کند و منجر به فعال‌شدن مسیر MAP کیناز Rac/JNK پس از آن می‌گردد. افزون بر این نشان داده شده است. پیام‌های ناشی از CD28، اتصال NF-κB را به ناحیه‌ای در راه‌انداز ژن IL-2 (عنصر پاسخ‌دهی CD28) القا می‌کند که این عمل با پیام‌های ناشی از TCR فعال نمی‌شود. نتیجه این مسیرهای پیام‌رسانی، افزایش بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز از قبیل Bcl-2 و Bcl-X$_L$ است که موجب تحریک بقای سلول‌های T، افزایش فعالیت متابولیسم سلول‌های T، افزایش تکثیر سلول‌های T، تولید سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-2 و تمایز سلول‌های T مبتدی به سلول‌های اجرایی و خاطره می‌شود. سلول‌های خاطره و اجرایی از پیش فعال‌شده در مقایسه با سلول‌های T مبتدی وابستگی کم‌تری به تحریک کمکی از طریق مسیر B7-CD28 دارند. این ویژگی سلول‌های اجرایی و خاطره سبب می‌شود که

1. PI3-Kinase
2. Phosphatidylinositol triphosphate



شکل ۵-۹. خانواده‌های B7 و CD28. لیگاندهای شناخته شده خانواده B7 سطح APCها و گیرنده‌های خانواده CD28 سطح سلول‌های T با الگوی بیان آن‌ها و کارکردهای مهم احتمالی آن‌ها نشان داده شده است. دیگر گیرنده‌های مهاری مانند BTLA پیش‌تر تشریح شده است اما چون به CD28 شباهتی ندارند، در اینجا نشان داده نشده است.

این سلول‌ها به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با APCهای مختلف پاسخ دهند. این APCها ممکن است در بافت‌های غیرلنفوئید مستقر باشند و هم‌چنین فاقد مولکول‌های B7 بوده و یا آن را به مقدار اندک بارز کنند. برای نمونه تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTLهای اجرایی نیازمند کمک محرک است. ولی CTLهای اجرایی می‌توانند دیگر سلول‌هایی را که کم‌محرک‌ها را بارز نمی‌کنند، از بین ببرند.

گیرنده‌های بسیاری شبیه به مولکول CD28 و لیگاندهای آن‌ها شبیه به مولکول B7 شناخته شده‌اند. این مولکول‌ها پاسخ‌های سلول T را به شکل مثبت و منفی تنظیم می‌کنند (شکل ۵-۹). در پی اثبات اهمیت B7 و CD28، چندین پروتئین دیگر که از نظر ساختاری با B7-1 و B7-2 یا CD28 قرابت دارند با شیوه‌های کلون کردن ژن براساس همسانی (هومولوژی) شناسایی شدند. نتایج نشان داد بعضی از اعضای خانواده B7:CD28 در فعال‌سازی سلول T دخالت دارند (پس کمک محرک هستند و برخی دیگر مهارکننده‌های حیاتی سلول T محسوب می‌شوند). نوعی گیرنده کمک محرک به‌غیر از CD28، ICOS (محرک کمکی القاشونده، CD278) می‌باشد که کارکرد آن به خوبی شناخته شده است. لیگاند آن ICOS-L (CD275) نامیده می‌شود و بر سطح سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B و دیگر جمعیت‌های سلولی بروز می‌یابد. ICOS دارای نقش اساسی در پاسخ آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول T، به‌خصوص در واکنش مراکز زایا[1]

1. Germinal center

می‌باشد. این مولکول برای فعال‌سازی و توسعه سلول‌های T کمکی فولیکولی[1] که پیام‌های حیاتی و کمک‌کننده را برای سلول‌های B مراکز زایا فراهم می‌کند، مورد نیاز است (بازگشت به فصل ۱۲).

پیامد فعال‌شدن سلول T به تعادل میان اتصال گیرنده‌های فعال‌کنندگی و مهاری از خانواده CD28 مربوط می‌شود. از گیرنده‌های مهاری خانواده CD28 می‌توان به CTLA-4[2] (آنتی‌ژن چهار لنفوسیت‌های T سلول‌کش؛ این مولکول چهارمین پروتئینی است که در پژوهشی در مورد مولکول‌هایی که در CTLها بروز می‌یابند، شناخته شد) و PD-1 (مرگ برنامه‌ریزی شده ـ ۱) اشاره کرد (نام این دو پروتئین به‌درستی کارکرد و توزیع سطح سلولی آن‌ها را بازتاب نمی‌دهد). در فصل چهارم در بحث سلول NK، مفهوم تعادل گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده که شدت پاسخ سیستم ایمنی را کنترل می‌نماید، بیان شده است (شکل ۸-۴). اگرچه گیرنده‌های درگیر سلول B و T به‌طور کامل در مقایسه با NK تفاوت دارند اما اصول مشابهی در مورد پاسخ‌های این سلول‌ها وجود دار. از آن‌جایی که گیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 در پدیده تحمل نقش دارند و هرگونه نقص در بروز و یا کارکرد آن‌ها منجر به بیماری‌های خودایمنی می‌شود. در فصل پانزدهم در مباحث خودایمنی و تحمل تشریح می‌شوند. مولکول CTLA-4 و CD28 مثال واضحی از دو گیرنده‌ای هستند که به لیگاند مشابه متصل می‌شوند (مولکول‌های B7)، اما دارای آثار کارکردی مخالف بر فعال‌شدن سلول T هستند. CTLA-4 گیرنده‌ای با میل زیاد برای B7 می‌باشد و زمانی که میزان B7 در سطح APCها کم است، به آن متصل می‌گردد (برای نمونه سلول‌های APC در حال استراحت که آنتی‌ژن خودی را عرضه می‌کنند و یا حذف آنتی‌ژن که منجر به کاهش پاسخ ایمنی ذاتی و برخورد APC به مدت کوتاه با آنتی‌ژن می‌گردد). CD28 دارای میل پیوندی ۲۰ الی ۵۰ برابر کم‌تر برای B7 می‌باشد و زمانی می‌تواند به B7 متصل شود که مقدار آن در سطح سلول APC زیاد باشد (مانند مواجهه با میکروب‌ها و پاسخ‌های ایمنی ذاتی). براساس این مدل، سطح بروز B7 در سلول‌های APC، اتصال نسبی CD28 و یا CTLA-4 و در نتیجه آغاز و یا پایان پاسخ ایمنی را نشان می‌دهد. زمانی که CTLA-4 به B7 متصل شود، با اشغال B7، به صورت رقابتی از اتصال CD28 به آن جلوگیری می‌کند و یا با ایجاد پیام‌های مهاری، پیام‌های فعال‌شدن ناشی از TCR و CD28 را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۱۵).

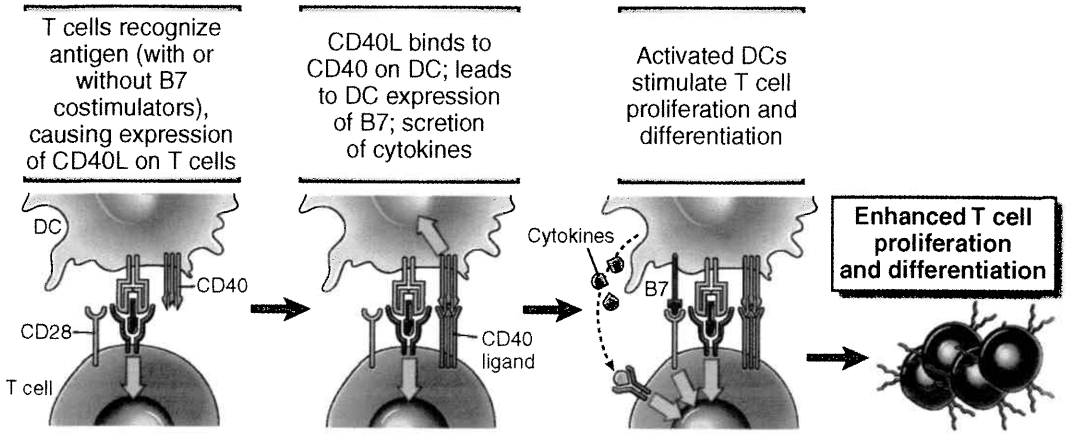
اگرچه بسیاری از کمک محرک‌ها و گیرنده‌های مهاری ممکن است کارکردهای هم‌پوشانی داشته باشند اما نقش‌های اصلی اعضای گوناگون این خانواده‌ها ممکن است با هم متفاوت باشد. عقیده بر این است که برهم‌کنش CD28:B7 مهم‌ترین رکن برای آغاز پاسخ‌های سلول T است که سلول‌های T مبتدی را فعال می‌کند؛ برهم‌کنش‌های ICOS: لیگاند ـ ICOS برای پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول‌های T کمکی حیاتی می‌باشند؛ برهم‌کنش‌های CTLA-4:B7 مانع از فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید ثانویه گشته و برهم‌کنش‌های PD1: لیگاند ـ PD1 از فعال‌شدن سلول‌های اجرایی به‌ویژه در بافت‌های محیطی جلوگیری می‌کند.

دیگر مسیرهای کمک تحریکی

تعدادی دیگر از مولکول‌های سطحی سلول T مانند CD2 و اینتگرین‌ها که پیام‌های کمک تحریکی را در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) ایجاد می‌نمایند، وجود دارند، اما نقش فیزیولوژیک آن‌ها در تحریک فعال‌سازی سلول T در مقایسه با اعضای خانواده CD28 کم‌تر مشخص شده است. در مورد کارکرد پروتئین‌های خانواده CD2 در فصل هفتم و در مورد اینتگرین‌ها در فصل سوم بحث کردیم. چندین گیرنده دیگر متعلق به خانواده بزرگ گیرنده TNF (TNFR) و لیگاندهای آن‌ها، که شبیه به TNF هستند، تحت شرایط مختلف تجربی می‌توانند سلول‌های T را تحریک و یا مهار نمایند. نقش این پروتئین‌ها در کنترل شرایط پاسخ‌های اینی در حالت طبیعی و یا بیماری از زمینه‌های فعال پژوهش محسوب می‌شوند.

گمان می‌رود بسیاری از گیرنده‌های بارزشده در سطح سلول‌های T فعال‌شده در تکامل، حفظ بقا و کارکردهای اجرایی این سلول‌ها نقش دارند. مولکول OX40

1. Folicular helper T cell
2. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4



شکل ۶-۹. نقش CD40 در فعال شدن T. سلول‌های T مبتدی توسط مجموعه پپتید ـ MHC بر سطح APCهای فعال‌شده فعال می‌شوند. شناسایی آنتی‌ژن همراه با کمک محرک‌ها (در این شکل نشان داده شده) توسط سلول‌های T، بیان لیگاند CD40 (CD40L) را بر سطح سلول‌های T فعال‌شده تحریک می‌کند. اتصال CD40L به CD40 سطح APCها رخ می‌دهد و ممکن است موجب تحریک بیان مولکول B7 و ترشح سایتوکاین‌هایی گردد که سلول‌های T را فعال سازد. بنابراین لیگاند CD40 بر سطح سلول‌های T سلول‌های APC به سلول‌های APC بهتری تبدیل می‌کند و بنابراین فعال‌سازی سلول T را تحریک و تقویت می‌کند.

(CD134) یک عضو از خانواده گیرنده TNF است که در سطح سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T فعال‌شده بروز می‌یابد و کارکرد آن حفظ بقا و تقویت پاسخ‌ها است. لیگاند آن در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن فعال‌شده، بروز می‌یابد. دیگر اعضای این خانواده که در تحریک و سرکوب پاسخ‌های لنفوسیتی شرکت دارند مانند 4-1BB (CD137) نیز در سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌یابند که هنوز کارکرد فیزیولوژیک آن‌ها مشخص نشده است. نقش این پروتئین‌ها در کنترل نمودن پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک و طبیعی به‌عنوان بخش فعالی از پژوهش‌ها در آمده است.

برهم‌کنش CD40L سلول‌های T با مولکول CD40 در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سبب افزایش پاسخ‌های سلول T توسط APCهای فعال‌شده می‌شود. لیگاند CD40 (CD40L) پروتئینی غشایی از خانواده TNF است که در سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌یابد. CD40 از اعضای خانواده گیرنده TNF محسوب می‌شود و در سطح سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بروز می‌یابد. کارکردهای CD40 در فعال‌کردن ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی سلولی و سلول‌های B، در پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل‌های دهم و دوازدهم بحث خواهد شد. سلول‌های T کمکی فعال، CD40L را بارز نموده که به CD40 سطح سلول‌های APC متصل می‌شود و APCها را فعال می‌کند. این امر موجب تقویت آن‌ها در افزایش بروز مولکول‌های B7 و تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-12، که سبب تمایز سلول‌های T می‌گردد، می‌شود (شکل ۶-۹). این پدیده گاهی مجوزدادن[1] نامیده می‌شود، زیرا سلول‌های T فعال‌شده، به APCها اجازه شرکت در پاسخ ایمنی را می‌دهند. بنابراین مسیر CD40 به‌طور غیرمستقیم پاسخ‌های سلول T را از طریق القای کمک محرک‌های سطح APCها، تقویت می‌کند اما CD40L به تنهایی نمی‌تواند به‌عنوان کمک محرک برای سلول‌های T عمل نماید.

درمان با مهار کمک محرک‌ها

براساس شناخت مسیرهای کمک محرک‌ها برای سرکوب پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان، عوامل درمانی جدیدی ابداع

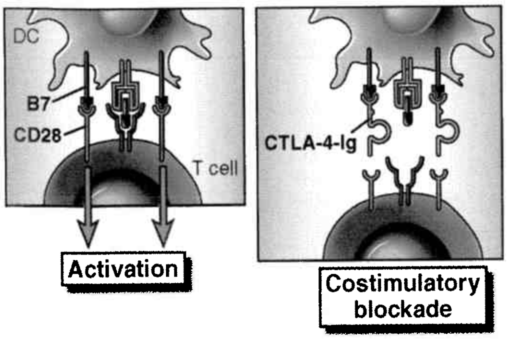
1. Licensing

شده‌اند (شکل ۷-۹). عامل CTLA-4-Ig[1] نوعی پروتئین نوترکیب ادغامی است که شامل دمین خارج سلولی و به مولکول‌های B7-1 و B7-2 متصل شده و سبب مهار برهم‌کنش B7:CD28 می‌شود. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد به‌دلیل میل پیوندی ۲۰ الی ۵۰ برابر بیش‌تر CTLA-4 برای اتصال B7، از دمین خارج سلولی CTLA-4 برای اتصال به B7 و مهار آن، در مقایسه با مولکول CD28 بیشتر استفاده می‌شود. اتصال قطعه Fc از IgG سبب افزایش نیمه عمر پروتئین در بدن می‌گردد. استفاده از CTLA-4-Ig روش درمانی تأییدشده برای آرتریت روماتوئید و رد پیوند محسوب می‌گردد و هم‌اکنون برای پسوریازیس، بیماری کرون اثربخش بوده و در درمان دیگر بیماری‌های التهابی مانند در مراحل کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد. آنتی‌بادی‌هایی که گیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 را مهار می‌کنند، برای استفاده در ایمنی درمانی تومورها در مراحل کارآزمایی بالینی قرار دارند. همان‌طور که نقش CTLA-4 در حفظ تحمل خودی پیش‌بینی شده است، مهار این گیرنده مهاری، واکنش‌های خودایمنی را در برخی بیماران تحریک می‌کند. مهارکننده‌ها مسیر CD40L:CD40 برای پس‌زدن پیوند و بیماری‌های خودایمنی التهابی مزمن نیز در مراحل کارآزمایی بالینی قرار دارند.

آنتی‌بادی‌هایی که گیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 را مهار می‌کنند، برای ایمونوتراپی تومورها یا تأیید شده‌اند یا در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارند؛ در واقع آن‌ها موانع (ترمزهای سد راه) سلول‌های T را برداشته و پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری را در افراد دچار سرطان، به‌طور کارآمدتری تقویت می‌کند (بازگشت به فصل ۱۸). از آن‌جا یک نقش قابل پیش‌بینی CTLA-4 پایداری تحمل به خود است، بنابراین مهار این گیرنده مهاری باعث القای واکنش‌های خودایمن در برخی بیماران می‌گردد.

پاسخ‌های کارکردی لنفوسیت‌های T

نخستین پاسخ‌های سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن شامل تغییر در بروز مولکول‌های مختلف سطحی و هم‌چنین ترشح سایتوکاین‌ها و بروز گیرنده‌های سایتوکاینی است. این وقایع با تکثیر سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن، که به‌طور عمده با سایتوکاین‌های ترشح‌شده تحریک می‌شود، و سپس با تمایز سلول‌های فعال‌شده به سلول‌های خاطره و اجرایی دنبال می‌شود. در ادامه این فصل هر یک از این مراحل، سازوکارهای مهم آن‌ها و نتایج کارکردی آن‌ها را توضیح خواهیم داد.



شکل ۷-۹. سازوکار درمان از راه مهار کمک محرک‌ها. پروتئین ادغامی[2] متشکل از قسمت خارج سلولی CTLA-4 و دنباله Fc از مولکول IgG به مولکول B7 متصل شده و آن را مهار می‌کند. این امر موجب جلوگیری از میان‌کنش آن‌ها با گیرنده فعال‌سازی CD28 و در نتیجه موجب مهار فعال‌شدن سلول T می‌شود.

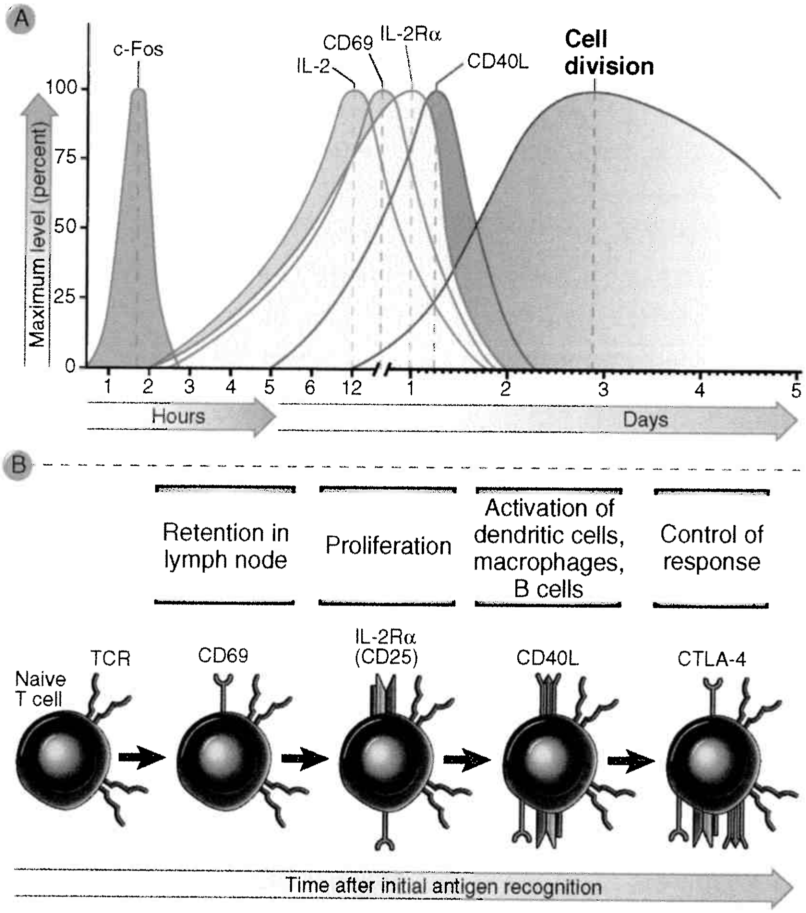
تغییر مولکول‌های سطحی طی فعال‌شدن سلول T

پس از فعال‌سازی، تغییرات مهمی در بروز مولکول‌های سطحی سلول T که در مورد سلول‌های T کمکی $CD4^+$ بهتر مشخص شده است، رخ دهد (شکل ۸-۹). بسیاری از مولکول‌های بارزشده در سلول‌های T فعال، در اسخ‌های کارکردی سلول T نیز شرکت می‌کنند. برخی از مولکول‌های کارکردی مهم که با فعال‌شدن القا می‌شوند، در ادامه آمده است.

- ***CD69:*** سلول‌های T در مدت زمان کوتاهی پس از بروز CD69، نوعی پروتئین غشای پلاسمایی را افزایش می‌دهند. این پروتئین به گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات[3] (SIPR1) که نقش آن در فصل سوم به‌عنوان گیرنده تنظیم‌کننده خروج سلول‌های T از اعضای

---

1. CTLA-4 Immunoglobolin
2. Fusion protein
3. Sphingosine 1-phosphate receptor



شکل ۸-۹. تغییرات در مولکول‌های سطحی بعد از فعال‌شدن سلول A . T. کینیتیک تقریبی بروز مولکول‌های انتخاب شده بعد از فعال‌شدن سلول‌های T از طریق آنتی‌ژن‌ها و کمک محرک‌ها نشان داده شده‌اند. مثال‌های شماتیک شامل عامل رونویسی (c-FoS)، سایتوکاین (IL-2) و پروتئین‌های سطحی است. این پروتئین‌ها در سلول T مبتدی در سطح پایین بیان می‌شوند و با پیام‌های فعال‌سازی، القا می‌گردند. CTLA-4 (نشان داده نشده است)، یک تا دو روز پس از فعال‌شدن القا می‌شود. این کینتیک‌ها تقریبی هستند و با نوع آنتی‌ژن، مقدار آن و پایداری آنتی‌ژن و نوع همیار تفاوت می‌کند. **B.** کارکردهای اصلی مولکول‌های سطحی برگزیده نشان داده شده و در متن آورده شده‌اند.

لنفوئید معرفی گردید، متصل می‌شود و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. پیامد این امر، کاهش بروز SIPR1، باقی ماندن سلول‌های T فعال‌شده در اعضای لنفوئید است تا زمان کافی برای دریافت پیام‌هایی که تکثیر و تمایز آن‌ها را به سلول‌های اجرایی و خاطره تحریک می‌نماید، فراهم شود. پس از تقسیم سلولی، بروز CD69 کاهش می‌یابد و سلول‌های T فعال‌شده میزان زیادی از SIPR1 را دوباره بارز کرده و در نتیجه سلول‌های خاطره و اجرایی می‌توانند از اعضای لنفوئید خارج شوند (بازگشت به فصل ۳).

- ***گیرنده نوع آلفای اینترلوکین دو (IL-2Rα) CD25:*** بروز این گیرنده سایتوکاین، سلول‌های T فعال شده را قادر می‌سازد تا به سایتوکاین محرک رشد یعنی IL-2 پاسخ دهند. این روند در ادامه تشریح خواهد شد.

- ***لیگاند CD40 (CD40L,CD154)***[۱]***:*** سلول‌های T، ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از فعال‌شدن، میزان زیادی از لیگاند CD40 را بروز می‌دهند. بروز CD40L، سلول‌های T فعال‌شده را قادر می‌سازد تا اعمال اجرایی کلیدی در کمک‌رسانی به سلول‌های B و ماکروفاژها را ایجاد نماید. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، CD40L سطح سلول‌های T، سلول‌های دندریتیک را برای تبدیل‌شدن به APC‌های کاراتر تحریک می‌کند، بنابراین می‌تواند نوعی سازوکار بازخورد مثبت[۲] برای تقویت پاسخ‌های سلول T را فراهم نماید.
- ***مولکول CTLA-4 (CD152):*** سلول‌های T، ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از فعال‌شدن، میزان زیادی از CTLA-4 را در سطح خود بارز می‌کنند. همان‌گونه که بیان کردیم، CTLA-4 عضوی از خانواده CD28 است و همانند یک مهارکننده فعال‌سازی سلول‌های T عمل نموده و بنابراین به‌عنوان نوعی تنظیم‌کننده پاسخ است. سازوکار کارکرد CTLA-4 در فصل چهاردهم توضیح داده شده است (بازگشت به شکل ۵-۱۵).
- ***مولکول‌های چسبان و گیرنده کموکاین:*** سلول‌های T پس از فعال‌شدن، بروز مولکول‌های کارآمد در فراخوانی به اعضای لنفوئید (از قبیل سلکتین -L و گیرنده کموکاین CCR7) را کاهش می‌دهند. در حالی که بروز مولکول‌هایی که در مهاجرت سلول‌های T به ناحیه اطراف محل عفونت و صدمه بافتی نقش دارند (از قبیل اینتگرین‌های LFA-1 و VLA-4، لیگاند برای سلکتین‌های E و P، و گیرنده‌های کموکاینی مختلف) را افزایش می‌دهند. این مولکول‌ها و نقش آن‌ها در مهاجرت سلول T در فصل سوم توضیح داده شدند. فعال‌شدن CD44 به مولکول هیالورونان منجر به باقی‌ماندن سلول‌های T اجرایی در محل عفونت و بافت‌های صدمه دیده می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۰).

سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

سایتوکاین‌ها نقش‌های حیاتی در ایمنی تطبیقی بازی می‌کنند. این سایتوکاین‌ها دارای برخی ویژگی‌های کلی می‌باشند.

- در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، سلول‌های T کمکی $CD4^+$ بیش‌ترین مقدار و تنوع سایتوکاینی را ایجاد می‌کنند، اما سایتوکاین‌های ساخته‌شده از سلول‌های $CD8^+$ و سلول‌های B نیز نقش‌های مهمی را بازی می‌کنند. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، کارکردهای مهمی را در گسترش پاسخ‌های سلول T بر عهده دارند.
- سایتوکاین‌های تولیدشده در طی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در تکثیر و تمایز سلول‌های T و B تحریک شده با آنتی‌ژن و نیز کارکردهای اجرایی سلول‌های T، نقش دارند.
- بیش‌تر این سایتوکاین‌ها ما بر روی همان سلول هایی اثر می‌کنند که آن‌ها را می‌سازند (به‌حالت اتوکرین) و یا در نزدیکی آن سلول‌ها قرار دارند (حالت پاراکرین).

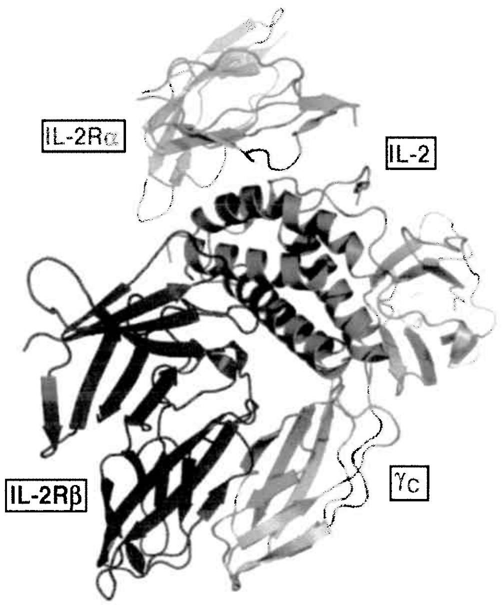
نقش‌های سایتوکاین‌ها در کارکردهای اجرایی سلول‌های T در فصول ۱۰ و ۱۱ گفته شده است. این‌جا پیرامون IL-2 که سایتوکاین شاخص برگرفته از سلول‌های T بوده و پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کند، توضیح می‌دهیم.

تولید IL-2 و بروز گیرنده IL-2

IL-2 عامل رشد، بقا و تمایز لنفوسیت‌های T محسوب می‌شود و نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های سلول T از طریق نقش حیاتی خود در حفظ سلول‌های T تنظیمی دارد. به‌دلیل توانایی IL-2 در حمایت از تکثیر سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن در ابتدا به آن عامل رشد سلول T[۳] (TCGF) می‌گفتند. IL-2 قادر است بر سلول‌های ترشح‌کننده خود و یا بر سلول‌های مجاورش تأثیر بگذارد (کارکرد آن به ترتیب اتوکرین[۴] و پاراکرین[۵] است).

IL-2 به‌طور عمده از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T تولید می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های T با آنتی‌ژن‌ها و کمک محرک‌ها، موجب تحریک رونویسی از ژن سایتوکاین IL-2

1. CD40 Ligand
2. Positive feedback mechanism
3. T cell growth factor
4. Autocrine
5. Paracrine



شکل ۹-۹. ساختار IL-2 و گیرنده‌اش. ساختار بلوری (کریستالی) IL-2 و گیرنده تریمر آن، نشان می‌دهد که این سایتوکاین چگونه با سه زنجیره گیرنده خود برهمکنش می‌دهد.

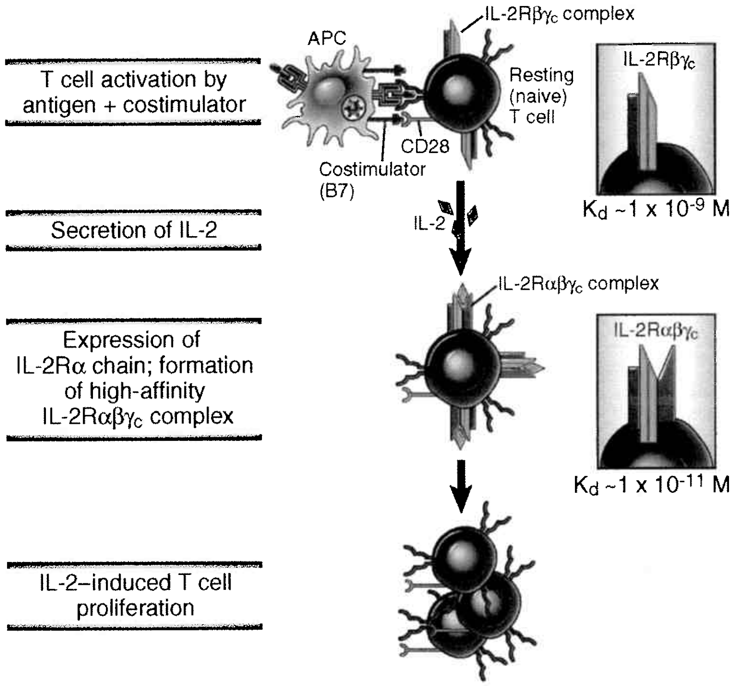
و سنتز و ترشح آن می‌گردد. تولید IL-2 سریع و ناپایدار است و حدود ۲ الی ۴ ساعت پس از فعال‌شدن سلول T آغاز و ۸ الی ۱۲ ساعت بعد به حداکثر مقدار خود می‌رسد و سرانجام پس از ۲۴ ساعت کاهش می‌یابد. سلول‌های T $CD4^+$، IL-2 را به فضای سیناپس ایمونولوژیک میان سلول T و APC ترشح می‌کنند (بازگشت به فصل ۷). گیرنده IL-2 در سطح سلول‌های T تمایل به تمرکز یافتن در سیناپس را دارند تا جایی که به حدی برسد که سایتوکاین و گیرنده‌اش در این فضا پاسخ‌های سلولی را آغاز نمایند.

IL-2 ترشحی، پروتئینی ۱۴ الی ۱۷ کیلودالتونی است که به‌صورت کروی چین‌خوردگی پیدا می‌کند و شامل ۴ مارپیچ آلفا است (شکل ۹-۹). IL-2 نمونه‌ای از سایتوکاینی نوع I برهم‌کنش می‌دهد (بازگشت به فصل ۷).

گیرنده‌های کارکردی IL-2 در سطح سلول‌های T مبتدی و اجرایی در پی فعال‌شدن این سلول‌ها به‌طور موقتی بارز می‌شوند، ولی سلول‌های T تنظیمی گیرنده IL-2 را به‌طور دائمی بروز می‌دهند. گیرنده IL-2 (IL-2R) از سه پروتئین متصل به یکدیگر با پیوندهای غیرکووالان تشکیل شده است که شامل $IL\text{-}2R\alpha$ (CD25)، $IL\text{-}2/15R\beta$ (CD122) و زنجیره γ مشترک[1] یا γc (CD123) می‌باشد. در این میان فقط $IL\text{-}2R\alpha$ منحصر به IL-2 است. IL-2 به‌تنهایی و با میل پیوندی ضعیف به گیرنده $IL\text{-}2R\alpha$ متصل می‌شود ولی هیچ‌گونه پاسخ زیست‌شناختی و یا انتقال پیام سیتوپلاسمی قابل اندازه‌گیری تولید نمی‌گردد. $IL\text{-}2/15R\beta$ که در ساختمان گیرنده IL-15 نیز شرکت دارد در اتصال به IL-2 نیز نقش داشته و در مسیر انتقال پیام وابسته به JAK3/STAT5 شرکت می‌کند (بازگشت به فصل ۷). زنجیره γ_c در تعدادی از گیرنده‌های سایتوکاین‌ها مانند IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 مشترک است و به‌همین علت به آن زنجیره γ مشترک (γ_c) گفته می‌شود. اگرچه زنجیره γ_c به‌طور مستقیم در اتصال به IL-2 نقش ندارد اما همراهی آن با مجموعه گیرنده، برای اتصال IL-2 با میل پیوندی زیاد و فعال‌شدن کامل مسیر انتقال پیام مورد نیاز است. مجموعه $IL\text{-}2R\beta\gamma_c$ به میزان کم در سطح سلول‌های T در حال استراحت وجود دارد (و بر سطح سلول‌های NK) که با ثابت تفکیک (K_d) حدود 10^{-9} مولار به IL-2 متصل می‌شود (شکل ۱۰-۹). بروز $IL\text{-}2R\alpha$ و به میزان کم‌تر $IL\text{-}2R\beta$ پس از فعال‌شدن سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ مبتدی افزایش می‌یابد. سلول هایی که $IL\text{-}2R\alpha$ را بارز و مجموعه $IL\text{-}2R\alpha\beta\gamma_c$ را تشکیل می‌دهند، می‌توانند با اتصال محکم‌تری در حدود ثابت تفکیک 10^{-11} مولار به IL-2 متصل شوند و در نتیجه در غلظت کمتری از IL-2 تحریک می‌شوند. IL-2 تولیدشده در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، محرکی برای القای $IL\text{-}2R\alpha$ محسوب می‌شود این امر سازوکاری برای تقویت پاسخ‌های سلول T فراهم می‌کند. سلول‌های تنظیمی $CD4^+$ T (بازگشت به فصل ۱۵). مجموعه کاملی از $IL\text{-}2R\alpha$ را بارز می‌کنند و به سایتوکاین پاسخ می‌دهند. تحریک مداوم سلول T منجر به جداشدن $IL\text{-}2R\alpha$ از سطح سلول و در نتیجه افزایش سح $IL\text{-}2R\alpha$ در سرم گردیده که این رویداد شاخصی بر تحریک آنتی‌ژنی است (مانند پس‌زدن حاد بافت پیوندی).

---

1. Common γ chain



شکل ۱۰-۹. تنظیم بروز گیرنده IL-2. لنفوسیت T در حال استراحت (مبتدی) مجموعه گیرنده $IL\text{-}2RB\gamma$ را بیان می‌کند که میل پیوندی کمی به IL-2 دارد. فعال‌شدن سلول T با آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و IL-2 تولید شده از خود سلول، منجر به بیان زنجیره $IL\text{-}2R\alpha$ و سطح بالایی از مجموعه $IL\text{-}2RB\gamma$ با میل پیوندی زیاد می‌گردد.

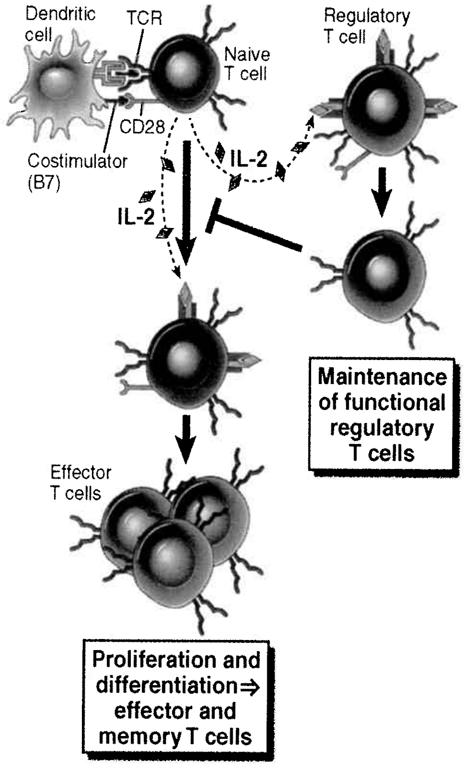
کارکردهای IL-2

بیولوژی IL-2 به‌دلیل نقش آن در تحریک پاسخ و نیز در کنترل پاسخ‌ها و کارکردهای سلول T بسیار جالب است (شکل ۱۱-۹).

- ***IL-2، بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن را تحریک می‌کند.*** IL-2 با القای تولید پروتئین‌های ضدآپوپتوز[1] مانند Bcl-2 حیات سلول‌ها را تضمین می‌کند و موجب تحریک پیشرفت چرخه سلولی، با سنتز سایکلین‌ها[2] و حذف مهار چرخه سلولی از طریق تجزیه p27، می‌گردد. افزون بر این، IL-2 تولید سایتوکاین‌های اجرایی مانند $IFN\text{-}\gamma$ و IL-4 را از سلول T تحریک می‌کند.
- ***IL-2 برای بقا و کارکرد سلول‌های T تنظیمی مورد نیاز است*** که موجب سرکوب سیستم ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه می‌شود. در واقع موش‌های فاقد ژن‌های IL-2 و گیرنده‌های (IL-2R)، به‌دلیل نقص در سلول‌های T تنظیمی با افزایش تکثیر کنترل‌شونده سلول B و T و در نتیجه بیماری‌های خودایمنی روبه‌رو هستند. این پژوهش‌ها نشان می‌دهند، می‌توان عوامل رشد دیگری را در گسترش سلول‌های T اجرایی جایگزن کرد هر چند که سایتوکاین دیگری قادر نیست و در حفظ کارکرد سلول‌های T تنظیمی جایگزین IL-2 گردد. این نقش IL-2 را با جزئیات بیش‌تر در مورد ویژگی‌ها و تولید سلول‌های T تنظیمی در فصل پانزدهم مطرح خواهیم کرد. یکی از ویژگی‌های جالب این فعالیت IL-2 آن است که سلول‌های T تنظیمی نمی‌توانند مقادیر قابل‌توجهی از آن را تولید نموده و برای بقای خود به IL-2 تولیدشده از دیگر سلول‌های T پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های بیگانه نیاز دارند.

---

1. Antiapoptptic
2. Cyclins



شکل ۱۱-۹. فعالیت‌های زیستی IL-2. IL-2 تکثیر و بقای لنفوسیت‌های T را تحریک می‌کند و عامل رشد مؤثر بر خود (اتوکرین) می‌باشد. IL-2 هم‌چنین کارکرد تنظیمی سلول‌های T را حفظ می‌کند و پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌کند.

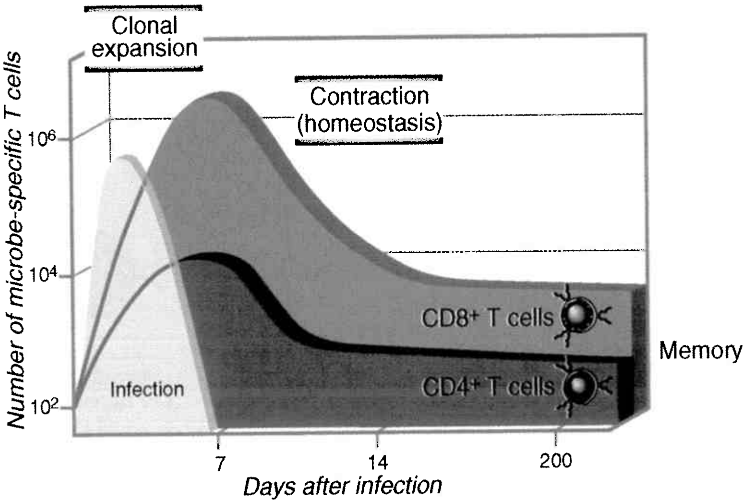
- ***هم‌چنین نشان داده شده است که IL-2 در تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B و NK در شرایط آزمایشگاهی نقش دارد.*** اهمیت فیزیولوژیک این اعمال اثبات نشده است.

گسترش کلونی سلول‌های T

تکثیر سلول T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن به‌طور عمده به‌کمک مجموعه‌ای از پیام‌ها از گیرنده آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و عامل رشد مؤثر بر خود (اتوکرین) به‌ویژه IL-2 رخ می‌دهد. سلول‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند IL-2 تولید نموده و به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. این حالت موجب می‌شود که سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن، سلول‌هایی باشند که بیش‌ترین تکثیر را دارند. پیامد تکثیر سلول‌های T مبتدی **گسترش کلونی** (دودمانی) می‌باشد و سبب می‌شود از مجموعه اندک از لنفوسیت‌های مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن، شمار عظیمی از سلول‌های لازم برای حذف آنتی‌ژن تولید گردد. پیش از برخورد با آنتی‌ژن، تعداد سلول‌های T مبتدی اختصاصی برای آنتی‌ژن، ۱ در 10^5 الی 10^6 لنفوسیت است. پس از برخورد با آنتی‌ژن میکروبی، شمار سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژنی ممکن است به جدول ۱ در ۳ تا ۱۰ سلول افزایش یابد که نشان‌دهنده افزایش بیش از ۵۰ هزار برابری سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن است و شمار سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن ممکن است به حدود ۱ در ۱۰۰ سلول افزایش یابد (شکل ۱۲-۹). بررسی‌ها در موش نشان داد که در طی مرحله حاد عفونت‌های ویروسی، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن به‌طور غیرمنتظره‌ای افزایش می‌یابند. البته چنین شرایطی در حدود یک هفته پس از عفونت مشاهده می‌شود. یافته شایان توجه دیگر آن است که طی افزایش گسترده کلون‌های اختصاصی، سلول‌های رهگذر که برای ویروس اختصاصی نیستند، تکثیر نمی‌شوند. گسترش رده سلول‌های T اختصاصی برای ویروس اپشتین‌بار (EBV) و ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) در عفونت حاد انسان نیز این میزان افزایش را نشان می‌دهد.

تمایز سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های اجرایی

بسیاری از سلول‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن در یک دودمان به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. سلول‌های اجرایی رده $CD4^+$ مولکول‌های سطحی خاصی را بیان کرده و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که دیگر سلول‌ها را فعال می‌کنند (لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک). برخلاف سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی که به‌طور عمده IL-2 ترشح می‌کنند، سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی توانایی تولید مقادیر زیاد و متنوعی از سایتوکاین‌ها را دارند که دارای فعالیت‌های زیستی گسترده‌ای می‌باشد. سلول‌های $CD8^+$ اجرایی سایتوتوکسیک بوده و سلول‌های آلوده رامی کشند. از آنجا که تفاوت‌های مهمی



شکل ۱۲-۹. گسترش کلونی سلول‌های T. تعداد سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و افزایش و کاهش این سلول‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی نشان داده شده است. تعداد، تقریبی هستند و براساس مطالعات مدل موشی خالص (inbred) با آنتی‌ژن‌های میکروبی و دیگر آنتی‌ژن‌ها می‌باشند.

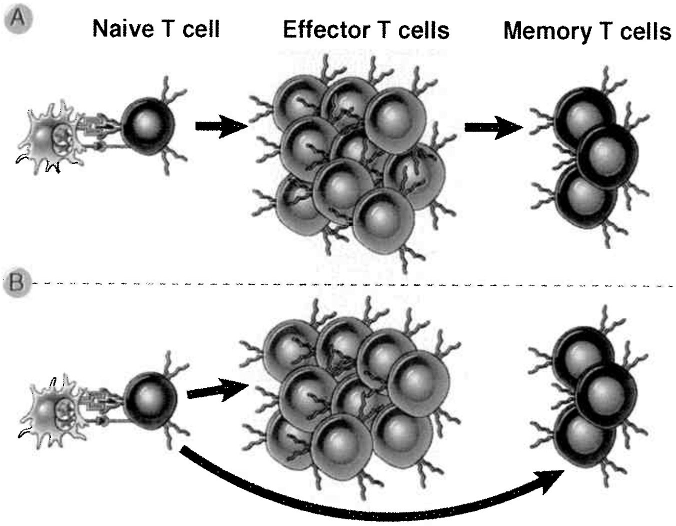
بین سلول‌های اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ وجود دارد، تکامل و کارکردهای آن‌ها را در فصل‌های ۱۰ و ۱۱ بحث خواهد شد.

تکامل سلول T خاطره

پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول T به یک آنتی‌ژن به‌طور معمول سبب تولید سلول‌های T خاطره اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌گردد که احتمال دارد برای سال‌ها و یا حتی سراسر عمر زنده بمانند. سلول‌های خاطر نوعی دفاع مناسب علیه عوامل بیماریزای شایع در محیط که به‌طور مکرر با سیستم ایمنی مواجه می‌شوند، ایجاد می‌نمایند. موفقیت در واکسیناسیون تا اندازه زیادی به توانایی تولید سلول‌های خاطره در برخورد اولیه آنتی‌ژن نسبت داده می‌شود. تجربه واکسیناسیون موفق ادوارد جنر دریک کودک بر ضد آبله، نشان‌دهنده ایجاد یک پاسخ خاطره است. با وجود اهمیت این یافته تاریخی، پرسش‌های اساسی زیادی درباره تولید سلول‌های خاطره، تاکنون پاسخ داده نشده است. همان‌طور که انتظار می‌رود، میزان جمعیت سلول‌های خاطره متناسب با جمعیت سلول‌های مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن است. احتمال دارد سلول‌های خاطره از سلول‌های اجرایی و در راستای یک مسیر تکامل یابند، یا اینکه جمعیت‌های خاطره و اجرایی به‌طور جداگانه تمایز یافته و دو سرنوشت متفاوت از لنفوسیت‌های فعال‌شده با آنتی‌ژن و دیگر محرک‌ها محسوب می‌شوند (شکل ۱۳-۹). سازوکارهایی که تعیین می‌کند چگونه سلول T تحریک‌شده با آنتی‌ژن به یک سلول اجرایی با طول عمر کوتاه و یا به سلول خاطره با عمر طولانی تبدیل می‌شود تاکنون ثابت نشده‌اند. پیام‌هایی که موجب تکامل سلول‌های T خاطره می‌شوند نیز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. احتمال آن است که سلول‌های خاطره عوامل رونویسی متفاوتی از سلول‌های اجرایی دارند و نوع عوامل رونویسی انتخاب مسیرهای تمایز را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند. برای نمونه بروز عامل رونویسی T-bet موجب تمایز به سمت جمعیت‌های سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ شده، در حالی که بروز یک عامل رونویسی متفاوت به نام Blimp-1 ایجاد سلول‌های خاطره را القا می‌کند. این‌که القای این عوامل رونویسی یک روند اتفاقی (شانسی) است یا متأثر از پیام خارجی اختصاصی، هنوز روشن نشده است.

ویژگی‌های سلول‌های T خاطره

از مشخصه‌های بارز سلول‌های خاطره توانایی بقای آن‌ها در یک وضعیت خاموش پس از ریشه‌کنی آنتی‌ژن و ایجاد پاسخ‌های قوی‌تر و سریع‌تر به آنتی‌ژن‌ها نسبت به سلول‌های مبتدی می‌باشد. چندین ویژگی سلول‌های خاطره شامل موارد زیر می‌باشد.



شکل ۱۳-۹. تکامل سلول‌های T خاطره. در پاسخ به آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T مبتدی به سلول‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند. برخی از شاخص‌های فنوتایپی این جمعیت‌های سلولی در قسمت یک نشان داده شده است. **A.** بر طبق مدل خطی تمایز سلول T خاطره اغلب سلول‌های اجرایی از بین می‌روند و برخی از باقی‌مانده‌ها به جمعیت‌های خاطر تمایز می‌یابند. **B.** بر طبق تمایز شاخه‌ای، سلول‌های خاطره و اجرایی سرنوشت‌های متفاوتی را برای سلول‌های T فعال‌شده رقم می‌زنند.

- ***سلول‌های خاطره سطوح افزایش یافته‌ای از پروتئین‌های ضدآپوپتوزی را دارند که ممکن است مسئول بقای عمر زیاد آن‌ها باشد.*** درحالی‌که سلول‌های T مبتدی تنها برای چند هفته یا چند ماه زنده می‌مانند و با سلول‌های بالغ که در تیموس تکامل یافته، جایگزین می‌شوند، سلول‌های T خاطره ممکن است برای چندین ماه تا چند سال زنده بمانند. در تیموس جایگزین می‌شوند، سلول‌های T خاطره احتمال دارد برای ماه‌ها و یا سال‌ها زنده باقی بمانند. پس در هر فرد در طول عمر خود با برخورد مکرر با عوامل بیماری‌زای محیطی و پاسخ به عوامل عفونی، نسبت سلول‌های خاطره تحریک‌شده با این میکروب‌ها در مقایسه با سلول‌های مبتدی به‌تدریج افزایش می‌یابد. احتمال دارد در افراد با سن ۵۰ سال به بالا، نیمی و یا تعداد بیش‌تر سلول‌های T در حال گردش، سلول‌های خاطره باشند. پروتئین‌های ضدآپوپتوزی که موجب افزایش بقای سلول‌های خاطره می‌شوند شامل Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$ می‌باشند و از آزادشدن سایتوکروم C موجود در میتوکندری جلوگیری کرده و بنابراین آپوپتوز القا شده در اثر نقص در پیام‌های بقا را مهار می‌کنند (بازگشت به شکل ۱۵-۷). حضور این پروتئین‌ها به سلول‌های خاطره این اجازه را می‌دهد که حتی پس از حذف آنتی‌ژن و فروکش نمودن پاسخ‌های ایمنی ذاتی که در این هنگام پیام‌های طبیعی برای بقا و تکثیر سلول‌های T دیگر وجود ندارند، هم‌چنان زنده بمانند.
- ***سلول‌های خاطره با سرعت بیش‌تری نسبت به سلول‌های مبتدی اختصاصی برای همان آنتی‌ژن، به تحریک آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند.*** پاسخ سریع سلول‌های خاطره به چالش آنتی‌ژنی به کمک بسیاری از مطالعات انسانی و حیوانات آزمایشگاهی به اثبات رسیده است. برای نمونه در مطالعات موش سلول‌های T مبتدی در محیط in vivo به‌مدت ۵ تا ۷ روز به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند اما سلول‌های خاطره پس از ۱ تا

۳ روز (بازگشت به شکل ۴-۱). یک توضیح احتمالی برای این پاسخ‌دهندگی سریع و افزایش یافته آن است که جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌ها و دیگر مولکول‌های اجرایی به حالت پایداری، در دسترس قرار گرفته‌اند. بخشی از این تغییرات ناشی از متیلاسیون و استیلاسیون هیستون‌ها می‌باشد. در نتیجه، این ژن‌ها با سرعت بیش‌تری به چالش آنتی‌ژنی پاسخ می‌دهند.

- ***تعداد سلول‌های خاطره اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بیش‌تر از تعداد سلول‌های مبتدی اختصاصی برای همان آنتی‌ژن است.*** همان‌طور که در بخش‌های قبل مطرح شد، تکثیر، منجر به گسترش عظیم کلون سلولی در همه پاسخ‌های ایمنی و تمایز به سلول‌های اجرایی می‌گردد که اغلب سلول‌های اخیر پس از حذف آنتی‌ژن از بین می‌روند. سلول‌های باقی‌مانده از کلون، سلول‌های خاطره هستند و تعداد آن‌ها ۱۰ الی ۱۰۰ برابر نسبت به سلول‌های مبتدی پیش از برخورد با آنتی‌ژن بیش‌تر است. افزایش اندازه کلون، اصلی‌ترین دلیلی است که مقابله با آنتی‌ژن در افرادی که از قبل ایمن شده‌اند، پاسخ قوی‌تری نسبت به اولین ایمنی‌زایی در افراد غیرایمن ایجاد می‌نماید. هم‌چنان‌که انتظار می‌رود، اندازه گنجینه سلول‌های خاطره با اندازه جمعیت سلول‌های مبتدی اختصاصی برای آنتی‌ژن نسبت مستقیم دارد.
- ***سلول‌های خاطره می‌توانند به بافت‌های محیطی مهاجرت کرده و در این جایگاه‌ها به آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهند.*** همان‌طور که پیش‌تر گفته شده، سلول‌های T مبتدی به‌طور ترجیحی به اعضای لنفوئید ثانویه مهاجرت می‌کنند، اما سلول‌های خاطره توانایی مهاجرت به هر بافتی را دارند. چنین تفاوت‌هایی ناشی از تفاوت‌ها در میان مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاینی است. افزون بر این، سلول‌های T خاطره در مقایسه با سلول‌های T مبتدی وابستگی کمتری به کمک محرک‌ها دارند که این امر به سلول‌های خاطره این اجازه را می‌دهد تا به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول‌های عرضه‌کننده بسیار گسترده‌ای که در بافت‌های محیطی وجوددارند، پاسخ دهند. در عوض، هم‌چنان‌که پیش‌تر در این فصل و فصل ششم گفته شد، سلول‌های T مبتدی به عرضه آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید ثانویه توسط سلول‌های دندریتیک بالغ وابسته می‌باشند.
- ***سلول‌های خاطره به آرامی تکثیر می‌یابند و این توانایی تولید سلول‌های جدید در همه طول عمر آن‌ها دیده می‌شود.*** چرخه تولید این سلول‌ها را سایتوکاین‌ها القا می‌کنند. به‌دلیل ظرفیت تولید سلول‌های جدید، سلول‌ها خاطره را به سلول‌های بنیادی[1] شبیه هستند.
- ***حفظ و بقای سلول‌های خاطره به حضور سایتوکاین‌ها وابسته است و به شناسایی آنتی‌ژن نیاز ندارد.*** IL-7 مهم‌ترین سایتوکاین برای حفظ سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌باشد و در مراحل اولیه تکامل لنفوسیتی دارای نقش کلیدی است (بازگشت به فصل ۸) و هم‌چنین در بقای سلول‌های T مبتدی نیز شرکت می‌کند (بازگشت به فصل ۲). پیش‌بینی می‌شود، بروز زیاد گیرنده IL-7 (CD127) یکی از ویژگی‌های سلول‌های T خاطره باشد. هم‌چنین سلول‌های $CD8^+$ T خاطره برای بقا به سایتوکاین IL-15 وابسته می‌باشند. IL-7 و IL-15 بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را تحریک می‌کنند و به میزان کم تکثیر را در سلول القا می‌نمایند. این دو عامل موجب حفظ سلول‌های خاطره T برای دوره‌های طولانی می‌شود. عدم نیاز سلول‌های خاطره به شناسایی آنتی‌ژن با آزمایش‌ها بر روی موش‌هایی که به‌طور ژنتیکی گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های آن‌ها پس از بلوغ حذف شده بودند، اثبات گردید. در این موش‌ها تعداد لنفوسیت‌های مبتدی به سرعت کاهش یافتند ولی سلول‌های خاطره باقی ماندند.

معتبرترین شاخص فنوتایپی برای سلول‌های T خاطره، بروز سطحی گیرنده IL-7 و پروتئینی با کارکرد ناشناخته به نام CD27 و هم‌چنین فقدان شاخص‌های غشا سلول‌های مبتدی و سلول‌هایی که به تازگی فعال شده‌اند، می‌باشند (بازگشت به جدول ۳-۲). در انسان بیش‌تر

1. Stem cell

سلول‌های T مبتدی، ایزوفرم ۲۰۰kD از نوعی مولکول سطحی به نام CD45 را بروز می‌دهند که حاوی قطعه‌ای است که توسط اگزونی به نام اگزون A رمز می‌شود. این ایزوفرم از CD45 با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای قطعه A شناسایی می‌شود و به همین دلیل به ان CD45RA گفته می‌شود. در مقابل اغلب سلول‌های T خاطره نوع ۱۸۰kD از مولکول سطحی CD45 که فاقد اگزون رمزکننده ناحیه A است را دارا می‌باشند. به این مولکول CD45RO گفته می‌شود (بازگشت به فصل ۲).

هر دو نوع سلول‌های T خاطره $CD4^+$ و $CD8^+$ ناهمگون (هتروژن) هستند و می‌توانند براساس ویژگی‌های لانه‌گزینی و کارکردهای اجرایی به دو زیرگروه‌کلی تقسیم شوند. سلول‌های T خاطره مرکزی[1] گیرنده کموکاینی CCR7 و سلکتین ـ L را بارز می‌کنند و در گره‌های لنفاوی لانه‌گزینی می‌نمایند. در هنگام برخورد با آنتی‌ژن آن‌ها قابلیت محدودی برای انجام فعالیت‌های اجرایی دارند اما پاسخ‌های تکثیری سریعی از خود نشان می‌دهند که پس از برخورد با آنتی‌ژن موجب تولید سلول‌های اجرایی فراوان می‌شوند. در مقابل سلول‌های T خاطره اجرایی[2]، CCR7 یا سلکتین ـ L را بارز نمی‌کنند و در بافت‌های محیطی به ویژه در مخاط‌ها، لانه‌گزینی می‌کنند. پس از تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های T خاطره اجرایی سایتوکاین‌های اجرایی مانند IFN-γ را تولید می‌نمایند و یا به سرعت به سلول‌های سلول‌کش تبدیل می‌شوند، هر چند که زیاد تکثیر نمی‌یابند. بنابراین، زیرگروه اجرایی می‌تواند پاسخ بسیار سریعی در برخورد با یک عامل مهاجم تکراری ایجاد کند اما ریشه‌کنی کامل عفونت نیازمند شمار زیادی از سلول اجرایی حاصل از سلول‌های T خاطره مرکزی می‌باشد. این که همه سلول‌های خاطره می‌توانند به سلول‌های خاطره اجرایی و مرکزی تقسیم شوند، مشخص نشده است.

سلول‌های خاطره از لحاظ تولید مجموعه سایتوکاین‌های خود نیز ناهمگون می‌باشند. برای مثال، احتمال دارد برخی سلول‌های T خاطره $CD4^+$ از سلول‌های پیش‌ساز، قبل از تعهد به فنوتایپ‌های T_H1 و T_H2 و T_H17 به‌وجود آیند و هنگامی که با برخورد مجدد با آنتی‌ژن و سایتوکاین‌ها فعال می‌شوند، آن‌ها قادرند به هر یک از این سه زیرگروه تمایز یابند. دیگر سلول‌های T خاطره احتمال دارد از T_H1، T_H2 یا T_H17 اجرایی که به‌طور کامل تمایز یافته‌اند، مشتق شوند و به محض فعال‌شدن مجموعه سایتوکاین‌های آن زیرگروه را تولید کنند. هم‌چنین احتمال دارد سلول‌های $CD8^+$ T خاطره نیز وجود داشته باشد که برخی از ویژگی‌های CTL های تمایز یافته را حفظ نموده است.

کاهش پاسخ‌های سلول T

حذف آنتی‌ژن منجر به کاهش پاسخ سلول T می‌شود و این کاهش پاسخ، مسئول حفظ هومئوستاز در سیستم ایمنی است. دلایل بسیاری برای کاهش پاسخ ایمنی وجود دارد. به‌محض این‌که آنتی‌ژن کاهش یافت و پاسخ ایمنی ذاتی بر ضد آنتی‌ژن فروکش کرد، پیام‌هایی که به‌طور معمول لنفوسیت‌های فعال را زنده نگاه می‌دارد و به تکثیر هدایت می‌کند. به‌مدت طولانی فعال نمی‌مانند همان‌طور که پیش‌تر گفت شد، کمک محرک‌ها و عوامل رشد مانند IL-2 موجب تحریک بروز پروتئین‌های ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$ در لنفوسیت‌های فعال‌شده می‌شود و این پروتئین‌ها، سلول‌ها را زنده نگاه می‌دارند. به‌محض آن‌که سطح کمک محرک‌ها و مقادیر در دسترس IL-2 کاهش یافت، مقدار پروتئین‌های ضدآپوپتوز در سلول‌ها نیز کاهش می‌یابد. به‌طور هم‌زمان، محرومیت از عامل رشد موجب فعال‌شدن حس‌گرهای استرس سلولی (از قبیل پروتئین Bim که حاوی دمین BH3 است) می‌گردد، که مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را فعال می‌کنند. هم‌چنین این امر موجب عدم برخورد بیش‌تر با پروتئین‌های ضدآپوپتوزی خواهد شد (بازگشت به شکل ۷-۱۵ در فصل ۱۵). برآیند این تغییرات آن است که بیش‌ترین سلول‌هایی که در طی فعال‌شدن ایجاد می‌شوند، از بین می‌روند و تولید سلول‌های فعال‌شده جدید کاهش می‌یابد. بنابراین گنجینه لنفوسیت‌های فعال‌شده با آنتی‌ژن کنترل می‌شود (حالت کاهشی یا انقباضی).

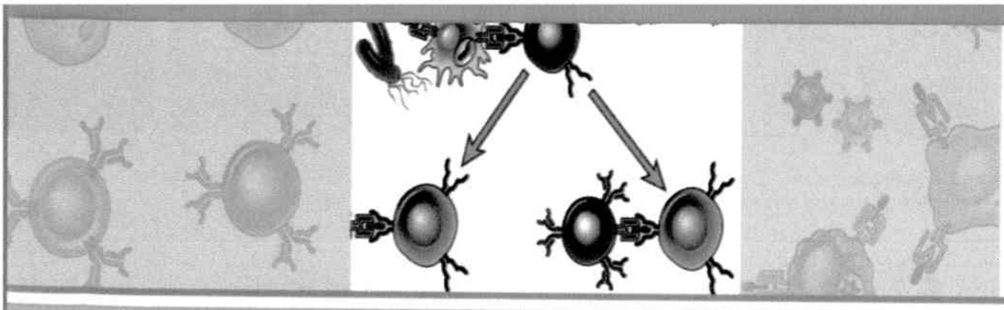
احتمال نقش داشتن سازوکارهای تنظیمی متنوع در کاهش طبیعی پاسخ‌های ایمنی مورد توجه بسیاری واقع

1. Central memory   2. Effector memory

شده است. این سازوکارها شامل گیرنده‌های مهارکننده CTLA-4 و PD-1 و آپوپتوز القاشده با گیرنده‌های مرگ از خانواده گیرنده TNF (مانند TNFR1 و Fas) و سلول‌های T تنظیمی می‌باشند.

چکیده

- پاسخ‌های سلول T با واسطه پیام‌های ناشی از اتصال مجموعه TCR به مجموعه پپتید -MHC در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و هم‌چنین از پیام‌های حاصل از کمک محرک‌ها در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آغاز می‌گردند.
- شناخته‌شده‌ترین کمک محرک‌ها سلول‌های T، پروتئین‌های B7 هستند که مولکول CD28 را در سطح سلول‌های T شناسایی می‌کنند. بروز کمک محرک‌های B7 در سطح سلول‌های APC در مواجهه با میکروب‌ها افزایش می‌یابد که سازوکاری برای ایجاد پاسخ‌های مناسب بر ضد عوامل عفونت را خواهد بود. برخی از اعضای خانواده CD28 پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کنند و پیامد شناسایی آنتی‌ژن را تعادل بین میزان دخالت گیرنده‌های مهاری و فعال‌کنندگی تعیین خواهد کرد.
- پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها شامل تغییر در بروز مولکول‌های سطحی، سنتز سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های سایتوکاینی، تکثیر سلولی و تمایز به سلول‌های اجرایی و خاطره می‌باشد.
- مولکول‌هایی سطحی که با فعال‌شدن سلول T بارز می‌شوند پروتئین‌هایی هستند، که در باقی ماندن سلول‌های T در اعضای لنفوئید، عوامل رشد برای سایتوکاین‌ها، مولکول‌های تنظیمی و اجرایی و مولکول‌هایی که مهاجرت سلول‌های T را تحت تأثیر قرار می‌دهند نقش دارند.
- مدت کوتاهی پس از فعال‌شدن، سلول‌های T سایتوکاین IL-2 را تولید می‌کنند و مقایر زیادی از گیرنده فعال IL-2 را تولید می‌کنند و مقادیر زیادی از گیرنده فعال IL-2 را بروز می‌دهند. IL-2 تکثیر سلولی را تحریک می‌کند و بدین شکل منجر به گسترش کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌گردد.
- برخی سلول‌های T فعال‌شده، به سلول‌های خاطره تمایز یافته و برای مدت طولانی زنده می‌مانند. این سلول‌ها در برخورد با آنتی‌ژن به سرعت پاسخ می‌دهند. بقای سلول‌های خاطره به سایتوکاین‌هایی مانند IL-7 وابسته است که بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را افزایش می‌دهد و چرخه سلولی را تا حدودی تحریک می‌نماید. سلول‌های T خاطره ناهمگون هستند و شامل جمعیت‌هایی می‌شوند که در ویژگی‌های مهاجرتی و پاسخ‌های کارکردی تفاوت دارند.
- پاسخ‌های سلول‌های T پس از حذف آنتی‌ژن کاهش می‌یابند، بنابراین سیستم ایمنی را به حالت استراحت باز می‌گردانند. این کاهش در مقیاس بزرگ انجام می‌گیرد زیرا پیام‌هایی که برای ادامه فعال‌شدن لنفوسیت‌ها مورد نیاز است نیز، از بین می‌روند.



فصل

۱۰

تمایز و کارکردهای سلول‌های T اجرایی $CD4^+$

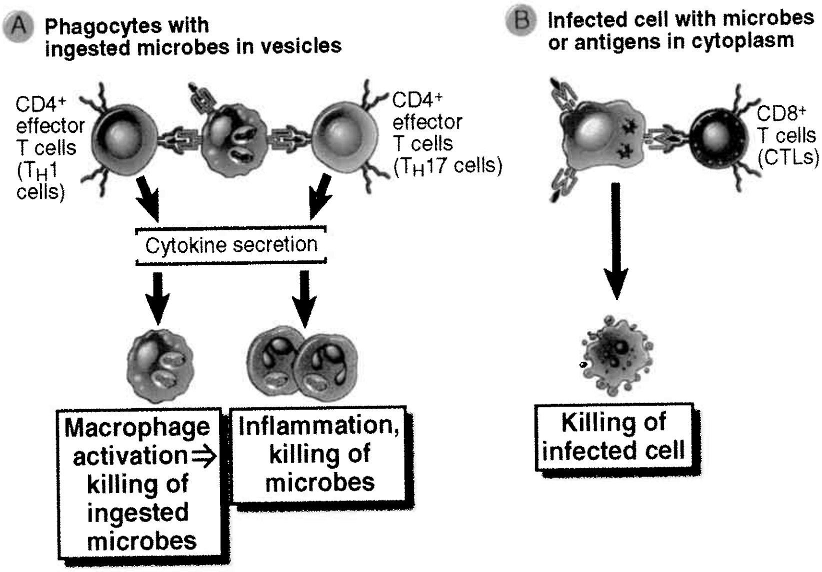
کارکردهای سلول T اجرای $CD4^+$ فراخوانی و فعال کردن بیگانه‌خوارها (ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) و دیگر لکوسیت‌ها است که میکروب‌های درون سلولی و بعضی از میکروب‌های خارج سلولی را تخریب می‌کنند و نیز در ساخت آنتی‌بادی‌ها به سلول‌های B کمک می‌کنند.

لنفوسیت‌های $CD4^+$ T برای حذف میکروب‌ها به میانجی‌گری سلول‌های بیگانه‌خوار نیازمند است اما سلول‌های $CD8^+$ T اجرایی خود قادر به ریشه‌کنی میکروب‌های می‌باشند که به‌طور معمول ویروس‌هایی هستند که تمام سلول‌ها را آلوده کرده و درون آن‌ها تکثیر می‌یابند و شامل سلول‌های غیربیگانه‌خوار می‌باشند (شکل ۱-۱۰). بنا بر دلایل تاریخی، ایمنی سلولی به روندی اشاره می‌کند که سلول‌های $CD4^+$ T، بیگانه‌خوارها را برای کشتن میکروب‌ها تحریک می‌کنند.

بعضی از سلول‌های $CD4^+$ T، سلول‌هایی غیر از بیگانه‌خوارها را مانند ائوزینوفیل‌ها، به‌منظور از بین بردن بعضی از انواع خاص میکروب‌ها، فعال می‌کنند. اگرچه این واکنش‌ها به‌عنوان تعریف اصلی ایمنی سلولی در نظر گرفته نمی‌شوند اما از کارکردهای مهم سلول‌های T اجرایی می‌باشند. در این فصل نقش سلول‌های $CD4^+$ T را در حذف میکروب‌ها مورد بررسی قرار می‌دهیم. در پایان بعضی از جمعیت‌های سلول‌های T با تعداد کمتر را که کارکرد اصلی‌شان ترشح سایتوکاین‌ها است بحث خواهیم کرد. تمایز و کارکرد سلول‌های اجرایی $CD8^+$ در فصل ۱۱ و نقش سلول‌های T کمکی در پاسخ‌های آنتی‌بادی در فصل ۱۲ مورد ملاحظه قرار می‌گیرند.

مروری کلی بر ایمنی سلولی

ایمنی سلولی نوعی از دفاع میزبان می‌باشد که آن را ایجاد لنفوسیت‌های سازوکار دفاعی در T می‌کنند و

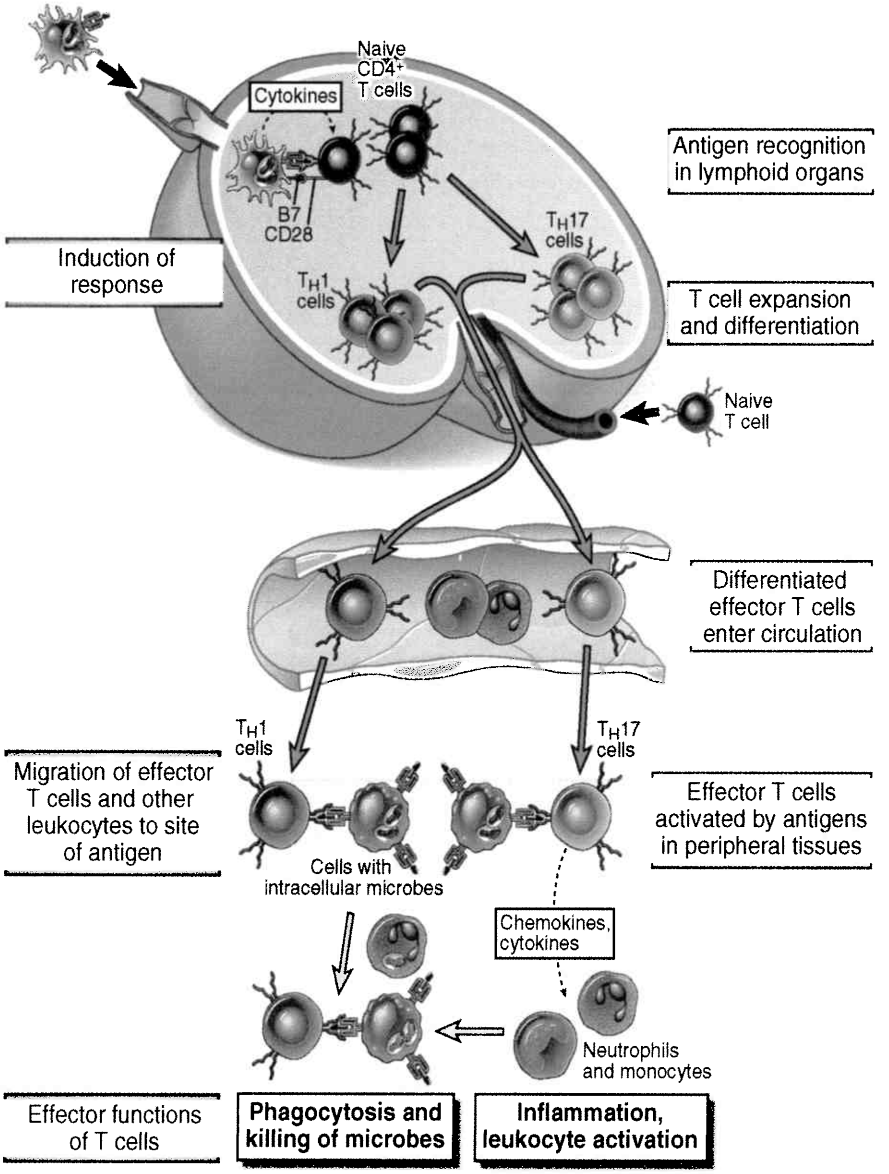


شکل ۱-۱۰. نقش سلول‌های T در ریشه‌کنی عفونت. A. سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و میکروب‌های برون سلولی را شناسایی کرده و سایتوکاین‌هایی می‌سازند که بیگانه‌خوارها را برای کشتن میکروب‌ها و تحریک التهاب، فعال می‌کنند. سلول‌های T $CD8^+$ نیز می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح کرده و در واکنش‌های مشابه شرکت کنند. **B.** لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (سلول‌کش) $CD8^+$ (CTL ها) آنتی‌ژن‌های میکروبی جای گرفته در سیتوزولی سلول‌های آلوده را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند.

به‌عنوان یک برابر میکروب‌ها درون سلولی یا بلعیده شده توسط بیگانه‌خوارها در نظر گرفته می‌شود. از لحاظ تاریخی ایمنی‌شناسان، ایمنی تطبیقی را به ایمنی هومورال و سلولی تقسیم می‌کنند. ایمنی هومورال را با انتقال انتخابی آنتی‌بادی‌ها و ایمنی سلولی را با انتقال انتخابی زیستا[1]، لنفوسیت‌های غیرایمن منتقل T می‌توان از فرد ایمن به فرد نمود. مرحله اجرایی ایمنی هومورال با شناسایی آنتی‌ژن با آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده، آغاز می‌گردد. بنابراین ایمنی هومورال میکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌ها را که در دسترس آنتی‌بادی می‌باشند، خنثی و حذف می‌کند. اما این شیوه در برابر میکروب‌های درون سلولی، چندان ایمنی T کارآمد نیست. برعکس در مرحله اجرایی شروع سلولی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها با لنفوسیت ، آنتی‌ژن‌های می‌شود. لنفوسیت‌های میکروب‌ها را که در Tپروتئینی سطح سلول‌های آلوده، در کنار عرضه می‌شوند، شناسایی مولکول‌های بنابراین ایمنی سلولی در MHC می‌کنند. برابر میکروب‌های همراه با سلول مانند میکروب‌های بلعیده شده و دیگر میکروب‌ها درون سلولی، کارآمد می‌باشد. نقص در ایمنی سلولی موجب افزایش استعداد ابتلای فرد به عفونت‌های ویروسی، باکتری‌های درون سلولی و هم‌چنین بعضی باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌هایی که به‌طور معمول توسط ماکروفاژها حذف می‌شوند، می‌گردد. هم‌چنین این نوع ایمنی در رد پیوند آلوگرافت (بازگشت به فصل ۱۷)، ایمنی ضدتوموری (بازگشت به فصل ۱۸) و بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری سیستم ایمنی (بازگشت به فصل ۱۹) مهم می‌باشد.

سلسله رویدادهایی که در پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T رخ می‌دهند شامل فعال‌شدن آغازین این سلول‌ها در اعضای لنفوئید برای ایجاد سلول‌های T اجرایی و خاطره، سپس مهاجرت سلول‌های اجرایی به جایگاه‌های عفونت و در نهایت حذف عوامل بیماری‌زای عفونی در این جایگاه‌ها می‌باشد (شکل ۲-۱۰). مراحل اولیه در فعال‌شدن سلول‌های T در فصل ۹ گفته شد و حال مراحل بعدی در

1. Viable



شکل ۲-۱۰. واکنش‌های سلول‌های $CD4^+$ در ایمنی با میانجی‌گری سلول T. الف) پاسخ: سلول‌های $CD4^+$ T پپتیدهایی را که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق می‌شوند و در اعضای لنفوئید محیطی با سلول‌های دندریتیک عرضه می‌شوند، شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های تحریک‌شده، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی (خاطره) تمایز می‌یابند که به گردش خون، باز می‌گردند. مهاجرت دیگر سلول‌های T اجرایی و دیگر لکوسیت‌ها به جایگاه آنتی‌ژن: سلول‌های T اجرایی دیگر لکوسیت‌ها از راه رگ‌های خونی و اتصال به سلول‌های اندوتلیال به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند که در پاسخ به عفونت‌ها در این بافت‌ها و به کمک سایتوکاین‌ها، الف می‌شوند. کارهای اجرایی سلول‌های T: سلول‌های T اجرایی آنتی‌ژن را در بافت‌ها شناسایی کرده و با ترشح سایتوکاین‌هایی که لکوسیت‌های بیشتری را فراخوانده و بیگانه‌خوارها را برای ریشه‌کنی عفونت، فعال می‌کنند؛ موجب پاسخ دادن به این آنتی‌ژن‌ها می‌گردند.

ایجاد و کارکردهای سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی را در این فصل توصیف می‌کنیم.

سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی با شناسایی آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید ثانویه ایجاد می‌شوند اما بیش‌تر آن‌ها، اعضای لنفوئید ثانویه را ترک کرده و به جایگاه‌های محیطی عفونت مهاجرت می‌کنند تا کار خود را که حذف میکروب می‌باشد، انجام دهند. این مهاجرت سلول‌های T اجرایی به جایگاه‌های عفونت به مولکول‌های چسبان سطح سلول‌های اندوتلیال و کموکاین‌های بروز یافته در این جایگاه‌ها، بستگی دارد (بازگشت به فصل ۳). اگرچه مهاجرت به میزان زیادی مستقل از آنتی‌ژن می‌باشد، سلول‌های T که آنتی‌ژن را در بافت‌های خارج رگی شناسایی می‌کنند، ممکن است به‌طور ترجیحی در آنجا گیر بیافتند. هرگاه در این بافت‌ها سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های میکروبی عرضه‌شده توسط ماکروفاژها و دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برخورد کنند، چنین حالتی رخ می‌دهد. سلول‌های T که به‌طور ویژه آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند پیام‌هایی را از راه گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دریافت می‌کنند که میل پیوندی اینتگرین‌ها را برای لیگاندهایشان افزایش می‌دهد. دو نمونه از این اینتگرین‌ها VLA-4 و VLA-5 می‌باشند که به فیبرونکتین و بستر (ماتریکس) خارج سلولی متصل می‌شوند و سومین مولکول چسبندگی، CD44 می‌باشد که در سطح سلول‌های T نیز به میزان بالایی بروز می‌یابد و به هیالورونان متصل می‌شود. در نتیجه، سلول‌های T اجرایی و خاطره اختصاصی آنتی‌ژن که با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند به‌طور ترجیحی در جایگاه‌های خارج رگی گیر می‌افتند. سلول‌های T که برای آنتی‌ژن اختصاصی نمی‌باشند و به جایگاه التهاب مهاجرت نموده‌اند ممکن است در آن بافت بمیرند یا از راه رگ‌های لنفاوی به جریان خون بازگردند.

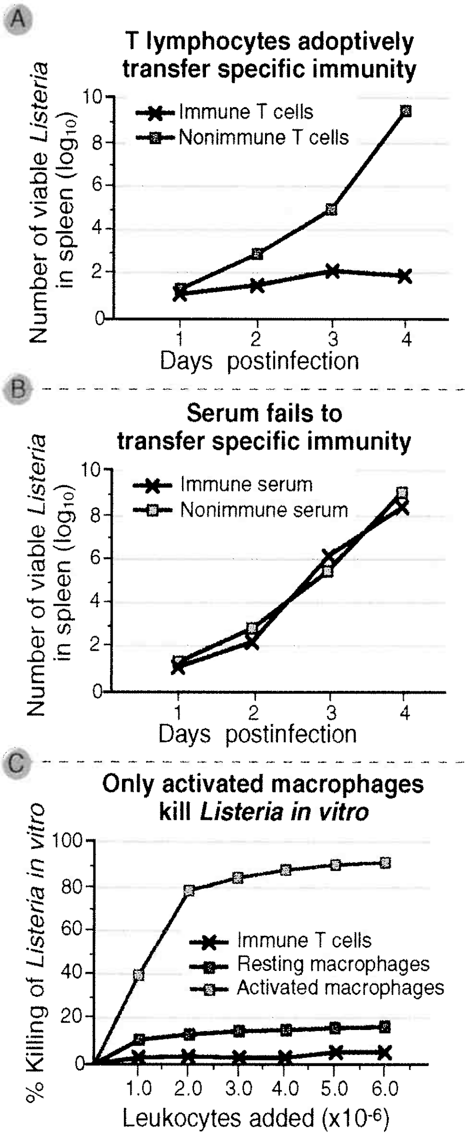
بعضی از سلول‌های $CD4^+$ T که در اعضای لنفوئید ثانویه فعال شده‌اند از این اعضا خارج نمی‌شوند اما به فولیکول‌های لنفوئید موجود در این اعضا مهاجرت می‌کنند تا در ساختن آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا با ایزوتایپ‌های مختلف به سلول‌های B کمک نمایند. شناخته‌شده‌ترین سلول‌های T کمکی، سلول‌های T کمکی فولیکولی نامیده می‌شوند. این سلول‌ها و کارکردشان در پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲ توصیف می‌شوند.

در پاسخ‌های ایمنی سلولی بر ضد میکروب‌های بلعیده شده، سلول‌های T به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی می‌کنند اما در واقع این بیگانه‌خوارها می‌باشند که عوامل بیماری‌زا را از بین می‌برند. بنابراین سلول‌های T اجرایی از رده $CD4^+$ شناسایی اختصاصی میکروب‌ها را با فراخوانی و فعال‌شدن دیگر لکوسیت‌ها که میکروب‌ها را از بین می‌برند، مرتبط می‌سازند. این مفهوم بنیادین برای نخستین‌بار از مطالعات ایمنی سلولی در برابر باکتری درون سلولی لیستریا مونوسیتوژنز به‌دست آمد (شکل ۳-۱۰). در دهه ۱۹۵۰ نشان داده شد، موش‌هایی که پیش‌تر با دوز اندک لیستریا آلوده شده بودند در برابر چالش[1] با دوزهای بالاتر لیستریا که در موش‌های غیرآلوده (پیش‌تر آلوده نشده بودند) کشنده می‌باشد، از خود محافظت نشان می‌دهند. این نوع محافظت را می‌توان با لنفوسیت‌ها (پیش‌تر نشان داده شد که باید لنفوسیت T باشند) از موش‌های آلوده به موش‌های مبتدی (غیرآلوده منتقل نمود اما این کار با سرم امکان‌پذیر نیست (سرم بخش مایع خون لخته شده است که دارای آنتی‌بادی‌ها می‌باشد). در محیط آزمایشگاهی (in vitro) این سلول‌های T نیستند که باکتری‌ها را می‌کشند بلکه ماکروفاژهای فعال‌شده می‌باشند که آن‌ها را می‌کشند. این امر بر نقش مرکزی ماکروفاژها در انجام مراحل اجرایی، تأکید می‌کند.

بلع و حذف میکروب‌ها توسط بیگانه‌خوارها نیز واکنشی مهم از ایمنی ذاتی است، اما سلول‌های T این کارکرد سلول‌های بیگانه‌خوار را به شدت زیادی، افزایش می‌دهند. هم‌چنان‌که در فصل ۴ گفته شد بیگانه‌خوارها میکروب‌ها را شناسایی کرده و با لیگاندهای میکروبی فعال می‌شوند که در از بین بردن انواع میکروب پرتوان می‌باشند. اگرچه بسیاری از عوامل بیماری‌زای عفونی برای مقاومت در برابر این سازوکار ایمنی ذاتی، راهکارهایی را تکامل داده‌اند و می‌توانند درون ماکروفاژها زنده مانده و حتی تکثیر کنند. در این شرایط سلول‌های T آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی را شناسایی کرده و

---

1. Challenge



شکل ۳-۱۰. ایمنی با میانجی‌گری سلول بر ضد لیستریا مونوسیتوژنز. ایمنی بر ضد لیستریا مونوسیتوژنز بامیزان جلوگیری از رشد باکتری در طحال حیوان پس از تزریق مقدار مشخص باکتری زنده سنجیده می‌شود. این‌چنین ایمنی فقط باانتقال لنفوسیت‌های T ‏(A)، نه با سرم (B)، از موش مصون‌شده به غیرمصون انتقال‌پذیر است. در نواحی از سنجش ایمنی با واسطه سلول که در شرایط آزمایشگاهی انجام می‌شود، باکتری‌ها را ماکروفاژها، و نه سلول‌های T، می‌کشند (C).

بیگانه‌خوارها را فراخوانده و فعال می‌کنند. در نتیجه آن‌ها را قادر می‌سازند تا عفونت‌هایی که ممکن نیست ایمنی ذاتی به تنهایی در مبارزه با آن‌ها پیروز شود، ریشه‌کن سازند. سلول‌های T اجرایی $CD4^+$، بیگانه‌خوارها را با مولکول‌های سطحی به‌ویژه لیگاند CD40 ‏(CD40L) فعال کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. خواهیم دید که چگونه این پیام‌ها هنگام فعال‌شدن ماکروفاژها (که در ادامه همین فصل بحث می‌شود) و نیز فعال‌شدن سلول‌های B (در فصل ۱۲) با یکدیگر همکاری می‌کنند.

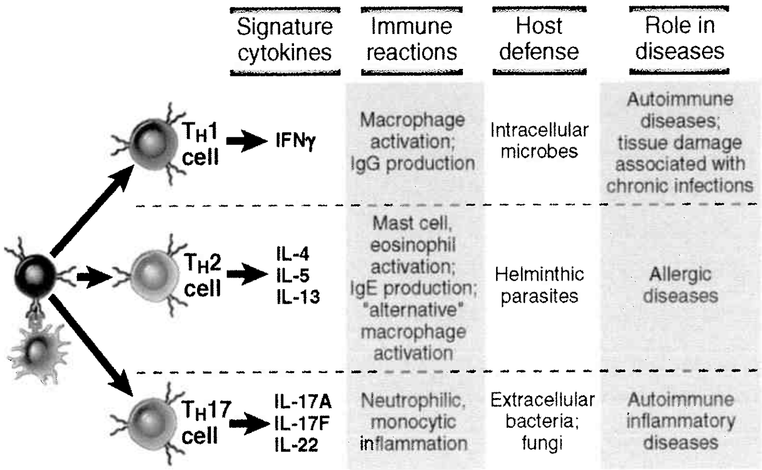
بسیاری از واکنش‌های لنفوسیت‌های T ‏$CD4^+$ با التهاب، فراخوانی و فعال‌شدن پایدار لکوسیت‌ها همراه هستند و ممکن است به بافت‌های طبیعی آسیب بزنند. این واکنش‌های آسیب‌رسان وابسته به سلول T ازدیاد حساسیت نوع دیررس[1] (DTH) گفته می‌شود. واژه ازدیاد حساسیت به این موضوع اشاره می‌کند که آسیب به بافت در نتیجه یک پاسخ ایمنی به‌وجود می‌آید. DTH به فراوانی همراه با ایمنی سلولی محافظتی در برابر میکروب‌ها رخ می‌دهد و ممکن است دلیل تعدادی از آسیب‌های بافتی در پی انواع خاصی از عفونت‌ها باشد (بازگشت به فصل‌های ۱۶ و ۱۹).

از آنجا که کارکردهای سلول‌های T ‏$CD4^+$ به مقدار زیادی به سایتوکاین‌ها وابسته است، تلاش‌های زیادی برای شناسایی این سایتوکاین‌ها صورت گرفته است که چه سلول‌هایی آن را ساخته و چگونه کار می‌کنند؟ یکی از مهم‌ترین اکتشافات در ایمنی‌شناسی، جمعیت‌های سلول T ‏$CD4^+$ اجرایی است که می‌توان آن‌ها را براساس سایتوکاین‌های ساخته شده و نیز عوامل رونویسی که بروز می‌دهند، شناسایی نمود. اکنون با شرح اصلی‌ترین ویژگی‌های این زیرگروه‌ها، بحث خود را آغاز می‌کنیم و سپس چگونگی تکامل و کارکردهای هر زیرگروه را توصیف می‌کنیم.

زیرگروه‌های سلول‌های T اجرایی $CD4^+$

سه زیرگروه اصلی از سلول‌های T ‏$CD4^+$ وجود دارند

1. Delayed Type Hypersensitivity



شکل ۴-۱۰. ویژگی‌های زیرگروه‌های T_H1، T_H2، T_H17 از سلول‌های T کمکی $CD4^+$. سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی ممکن است در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها به زیرگروه‌های جداگانه‌ای از سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. متون‌ها، نمایانگر اصلی‌ترین تفاوت‌های بین زیرگروه‌ها است که تاکنون شناسایی شده‌اند.

که سلول‌های T_H1، T_H2، T_H17 نامیده می‌شوند. وظیفه آن‌ها شرکت در دفاع میزبان در برابر انواع گوناگون عوامل بیماری‌زای عفونی است و در انواع مختلف آسیب‌های بافتی در بیماری‌های با منشأ ایمونولوژیک نیز نقش دارند (شکل ۴-۱۰). چهارمین زیرگروه که سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) نامیده می‌شوند، در پاسخ‌های آنتی‌بادی اهمیت دارند (بازگشت به فصل ۱۲). سلول‌های T تنظیمی (Treg) دیگر زیرگروه جداگانه‌ای از جمعیت سلول‌های T $CD4^+$ می‌باشند. این سلول‌ها فعالیت اجرایی نداشته اما کار آن‌ها کنترل واکنش‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه است. در فصل ۱۵ در زمینه تحمل ایمنی آن‌ها را بیش‌تر شرح می‌دهیم.

ویژگی‌های زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17

از سال‌های بسیار دور گمان می‌رفت که پاسخ‌های میزبان به عفونت‌های گوناگون، بسیار متغیر می‌باشند؛ همان‌طور که واکنش‌های متغیری در بیماری‌های مختلف با منشأ ایمونولوژیک وجود داشت. برای نمونه، واکنش‌های ایمنی به باکتری‌های درون سلولی مانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس با حضور غالب ماکروفاژهای فعال‌شده همراه است، در حالی که واکنش به کرم‌های انگلی شامل ساخت آنتی‌بادی IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. از آن گذشته، در بسیاری از بیماری‌های خودایمن مزمن، به‌علت التهاب و تجمع نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها آسیب بافتی ایجاد می‌شود؛ در حالی که در اختلالات آلرژیک، ضایعات دارای ائوزینوفیل‌های فراوان در کنار دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند. با دانستن این که تمام چنین واکنش‌های ایمنی که از لحاظ فنوتیپ متنوع می‌باشند، به سلول‌های T $CD4^+$ وابسته هستند، یک سؤال واضح در ذهن برانگیخته می‌شود: چگونه همان سلول T $CD4^+$، چنین پاسخ‌های گوناگونی رابه راه می‌اندازد؟ با توجه به دانش کنونی ما پاسخ آن است که سلول‌های T $CD4^+$ شامل زیرگروه‌هایی از سلول‌های اجرایی می‌باشند که مجموعه‌های سایتوکاینی جداگانه را می‌سازند و واکنش‌های به‌طور کامل مختلفی را راه‌اندازی می‌کنند که در دفاع میزبان بر ضد میکروب‌های گوناگون و هم‌چنین انواع جداگانه بیماری‌های با منشأ ایمونولویک شرکت می‌کنند.

نخستین زیرگروه‌هایی که کشف شدند، زیرگروه‌های سلول‌های T کمکی نوع ۱ و ۲ یا T_H1 و T_H2 نامیده شدند. زیرگروه T_H17 که به‌دلیل سایتوکاین شاخص آن یعنی

IL-17 به این نام خوانده شد، سال‌ها پس از سلول‌های T_H1 و T_H17 کشف شد. سلول‌های T_H17 به‌عنوان سلول‌های T شرکت‌کننده در بعضی بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری $CD4^+$ T شناخته شدند که نمی‌توان آن‌ها را به سلول‌های T_H1 و T_H2 نسبت داد.

ویژگی‌های تعیین‌کننده هر یک از زیرگروه‌های تمایز یافته سلول‌های اجرایی عبارتند از: سایتوکاین‌هایی که این سلول‌ها می‌سازند، عوامل رونویسی که بروز می‌دهند و تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌های خاص. ویژگی‌های هر زیرگروه در ادامه شرح داده می‌شود. ***سایتوکاین‌های شاخص ساخته شده در زیرگروه‌های اصلی سلول‌های $CD4^+$ T شامل IFN-γ برای سلول‌های T_H1، IL-4، IL-5 و IL-13 برای سلول‌های T_H2، IL-17 و IL-22 برای سلول‌های T_H17 می‌باشند*** (بازگشت به شکل ۴-۱۰). سایتوکاین‌های ساخته‌شده در این زیرگروه‌های سلول T، کارکردهای اجرایی و نقش آن‌ها در بیماری‌ها را تعیین می‌کنند. این سایتوکاین‌ها، هم‌چنین در تکامل و تکثیر هر کدام از زیرگروه‌ها شرکت می‌کنند (در ادامه گفته می‌شود).

هر کدام از سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 الگوهای لانه‌گزینی جداگانه‌ای دارند که به میزان زیادی با گیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبانی بروز یافته در سطح آن‌ها تعیین می‌شود که آن‌ها را برای مهاجرت به جایگاه‌های گوناگون عفونت هدایت می‌کنند. در فصل ۳ چگونگی مهاجرت لنفوسیت‌ها را به بحث گذاردیم. سلول‌های T_H1 و نه T_H2 سطوح بالایی از گیرنده‌های کموکاینی CXCR3 و CCR5 را بروز می‌دهند که به کموکاینهای به‌دقت ساخته‌شده در بافت‌ها طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، می‌چسبند. بنابراین سلول‌های T_H1 به جایگاه‌های عفونت تمایل زیادی دارند زیرا عوامل عفونی واکنش‌های ایمنی ذاتی نیرومندی را آغاز می‌کنند. این عوامل شامل بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها می‌باشند. هم‌چنین سلول‌های T_H1 سطوح بالایی از لیگاندها را برای سلکتین -E و سلکتین -P را بروز می‌دهند که در مهاجرت این سلول‌ها به جایگاه‌های التهاب قوی (که این سلکتین‌ها بر روی اندوتلیوم آن جایگاه‌ها بروز یافته‌اند) همکاری می‌کنند. در مقابل، سلول‌های T_H2 گیرنده‌های کموکاین CCR3 و CCR4 و CCR8 را بروز می‌دهند که آن دسته از کموکاین‌هایی را شناسایی می‌کنند که به میزان بالا در جایگاه‌های عفونت‌های کرمی یا واکنش‌های آلرژیک به‌ویژه در بافت‌های مخاطی بروز می‌یابند و بنابراین سلول‌های T_H2 تمایل زیادی برای مهاجرت به این جایگاه‌ها دارند. T_H17، گیرنده کموکاین CCR6 را بروز می‌دهند که به کموکاین CCL20 متصل می‌شوند. CCL20 از سلول‌های متنوع بافتی و ماکروفاژها در بعضی عفونت‌های باکتریایی و قارچی ساخته می‌شود.

این جمعیت‌های سلول‌های T تمایز یافته، در واکنش‌های ایمنی قابل شناسایی می‌باشند و دیدگاه‌های بسیار ارزشمندی را به پاسخ‌های لنفوسیت باز نموده است. با این وجود این ایده که تمام سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی را می‌توان براساس معیارهای تعریف شده به زیرگروه‌های مشخص تقسیم نمود، باید با دقت بیش‌تری مورد بررسی قرار گیرد.

- بسیاری از سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی ترکیبات متنوعی از سایتوکاین‌ها یا تنها بعضی از سایتوکاین‌های شاخص برای یک زیرگروه را می‌سازند و بنابراین به‌راحتی به جمعیت‌های جداگانه، دسته‌بندی نمی‌شوند. برای نمونه، در بسیاری از واکنش‌های التهابی ممکن است سلول‌های T: هر دو سایتوکاین IFN-γ (شاخص سلول‌های T_H1) و IL-17 (شاخص سلول‌های T_H1) را بسازند. برعکس، برخی از سلول‌های T ممکن است سایتوکاین‌هایی را بسازند که شاخص هیچ‌کدام از سه گروه نباشند (مانند IL-9) یا تنها بعضی از سایتوکاین‌های ساخته شده از زیرگروه‌های خاص باشند. این پروفایل سایتوکاینی محدود، منجر به بسط نام‌گذاری معرف این جمعیت‌ها گردیده است (مانند سلول‌های T_H9، T_H22 و ...). این‌که آیا جمعیت‌های سلولی با الگوی سایتوکاین مختلط یا محدود، در تکامل جهت‌گیری کلاسیک سلول‌های اجرایی به‌عنوان سلول‌هایی حد میانه بوده یا اینکه خودشان سلول‌های نهایی و غیرمتغیری می‌باشند، هنوز مشخص نشد است.
- هم‌چنین روشن شده است که بعضی از این سلول‌های

اجـرایـی تـمایز یـافته، مـمکن است از یک پـروفایل سایتوکاینی در شرایطی که در فعالیت‌شان تغییری ایجاد شود، به پروفایل سـایتوکاینی دیگـری تـبدیل شـوند. اهمیت و چشمگیری بودن چنین تنوعی مـوضوع داغ پژوهش‌ها است.

- اگـرچـه سـلول‌های T تـمایز یـافته $CD4^+$ اجـرایـی به‌عنوان منبع بسـیاری از سـایتوکاین‌ها در پـاسخ‌های ایمنی تطبیقی محافظتی و پاتولوژیک (آسیب‌رسان) در نظر گرفته شده‌اند، اما همان سایتوکاین‌ها ممکن است از دیگر سلول‌ها نیز ساخته شـوند: مـانند سـلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های لنفوئید ذاتی. برای نمونه در بعضی واکنش‌های التهابی با غالبیت IL-17 تنها ۳۰٪ تا ۳۵٪ سلول‌های ترشح‌کننده سایتوکاین IL-17، سـلول‌های $CD4^+$ T_H17 می‌باشند؛ یـعنی IL-17 تـوسط دیگـر جمعیت‌های سلولی تولید می‌شوند.

تکامل زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17

سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 تـمایز یـافته هـمگی از تکامل سلول‌های $CD4^+$ T به‌وجود می‌آیند که بـه‌طور عمده در پاسخ به سایتوکاین‌های اولیه به‌وجود آمده در پاسخ‌های ایمنی شکل می‌گیرند و این تـمایز نـاشی از فـعال‌شدن رونـویسی و تـغییرات اپـی‌ژنتیک در ژن‌ها سایتوکاین‌ها می‌باشد. فرآیند تمایز را کـه گـهگاه از آن بـا عنوان جهت‌گیری[1] سلول‌های T یاد می‌شود، می‌توان بـه بخش‌های القا، تعهد پایدار و تکثیر، تقسیم نمود.

- ***القـا:*** سـایتوکاین‌ها روی آن دسـته از سـلول‌های T فعال‌شده با آنـتی‌ژن و کـمک مـحرک‌ها اثـر نـموده و رونویسی از ژن‌هـای سـایتوکاین‌ها را کـه ویـژگی هـر زیرگروه را مشخص می‌کنند، القا می‌کنند.
- ***تعهد***[2]: در پی فعال‌شدن مستمر، تغییرات اپی‌ژنتیک که موجب بیان ژن‌های سایتوکاینی هر زیرگروه مـی‌شود، در سطح رونویسی بـه یک حـالت فـعال و پـایدار در می‌آیند. برعکس، ژن‌های آن سایتوکاین‌هایی کـه از آن زیـرگروه تـولید نـمی‌شوند بـه حـالت غـیرفعال بـاقی می‌مانند. به‌علت این تغییرات، سلول‌های T تمایز یافته به‌طور پیش‌رونده‌ای به یکی از مسیرهای اخـتصاصی متعهد می‌شوند.
- ***تقویت***[3]: سایتوکاین‌های سـاخته‌شده از هـر زیـرگروه تکـامل ایـن زیـرگروه و مـهار تـمایز بـه دیگـر زیـر جمعیت‌های سلول‌های $CD4^+$ T را تقویت مـی‌کنند. نتیجه خالص این امر، گرد هم آمدن سلول‌های یک زیر گروه می‌باشد.

چندین ویژگی کلی و مهم تمایز زیرگروه‌های سلول T، عبارتند از:

- ***سایتوکاین‌هایی که تکـامل زیـرگروه‌های سـلول T $CD4^+$ را هدایت می‌کنند، از سلول‌های عرضه‌کننده آنـتی‌ژن (نـخست از سـلول‌های دنـدریتیک و مـاکروفاژها) و دیگـر سـلول‌های ایـمنی (مـانند سلول‌های NK، بازوفیل‌ها یا ماست‌سل‌ها) حاضر در اعضای لنفوئید که در آن جـایگاه‌ها، پـاسخ‌های ایمنی آغاز می‌شوند، تـولید مـی‌شوند.*** سـلول‌های دندریتیک پس از برخورد با مـیکروب‌ها، آنـتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه کـرده و بـرای تـولید سـایتوکاین‌ها (هـم‌چنین کـمک مـحرک‌ها) بـه‌عنوان بـخشی از پـاسخ‌های ایـمنی بـه مـیکروب‌ها، فـعال مـی‌شوند (بازگشت به فصل ۴). میکروب‌های گوناگـون مـمکن است سـلول‌های دنـدریتیک رابـرای گـروه‌های سایتوکاینی جداگانه‌ای، تحریک کنند که شاید دلیل آن شناسایی میکروب‌های مختلف با حس‌گرهای گوناگون می‌باشد. دیگر سلول‌های ایمنی ذاتی مانند سلول‌های NK و ماست‌سل‌ها نیز سایتوکاین‌هایی مـی‌سازند کـه الگوی تکامل زیـرگروه‌های سـلول T را دست‌خـوش تغییر قرار می‌دهد.
- ***محرک‌های دیگری غیر از سایتوکاین‌ها نیز مـمکن است الگوی تمایز سلول‌های T کمکی را تحت تأثیر قـرار دهـند.*** بـعضی مـطالعات مشـخص کـردند کـه زیرگروه‌های سـلول‌های دنـدریتیک بـه‌طور انـتخابی، تمایز به سلول‌های T_H1 یا T_H2 را تـقویت مـی‌کنند. هـمین اصـل مـمکن است بـرای سـلول‌های T_H17 مصداق پیدا کند. افـزون بـر ایـن، سـاختمان ژنـتیکی

1. Polarization
2. Commitment
3. Amplification

میزبان یک عامل مهم در چگونگی الگوی تمایز سلول‌های T می‌باشد. بعضی از نژادهای موش‌های inbred پاسخ‌های T_H2 را در پاسخ به میکروب‌هایی تکامل می‌دهند که همان آنتی‌ژن در نژادهای دیگر موجب راه‌اندازی پاسخ‌های T_H1 می‌گردد. سوش‌های موش‌هایی که پاسخ‌های T_H2 غالب را تکامل می‌دهند به عفونت با باکتری‌های درون سلولی حساس می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۶).

- ***پروفایل‌های سایتوکاینی جداگانه در جمعیت‌های سلولی تمایز یافته با عوامل رونویسی ویژه‌ای کنترل می‌شوند که بروز ژن‌های سایتوکاین‌ها را تنظیم می‌کنند. اتصال این عوامل رونویسی تغییراتی در کروماتین ایجاد می‌کنند که موجب می‌شوند پروموترها و عناصر تنظیمی ژن‌های این سایتوکاین‌ها، بیش‌تر در دسترس قرار گیرند.*** عوامل رونویسی یا خودشان فعال می‌شوند و یا به کمک پیام‌های منتقل‌شده از گیرنده‌های آنتی‌ژنی، گیرنده‌های ایمنی ذاتی، کمک محرک‌ها و دیگر گیرنده‌های سایتوکاینی، القا می‌شوند. هر زیرگروه عوامل رونویسی اختصاصی مربوط به خود را بروز می‌دهد. هنگامی که زیرگروه‌ها به‌طور افزاینده‌ای جهت‌گیری کردند (پلاریزه شدند)، جایگاه‌های ژنی رمزکننده برای هر زیرگروه سایتوکاینی شاخص، دچار تغییرات هیستونی (مانند تغییرات متیلاسیون و استیلاسیون) و دیگر تغییرات کروماتین می‌گردند. بنابراین این جایگاه‌های ژنی در دسترس RNA پلیمراز و عوامل رونویسی قرار می‌گیرند، در حالی‌که جایگاه‌های ژنی دیگر سایتوکاین‌ها (آن‌ها که از آن زیرگروه ساخته نمی‌شوند) در حالت کروماتین غیرقابل دسترس، قرار می‌گیرند. این تغییرات اپی‌ژنتیک تضمین می‌کند که هر زیرگروه می‌تواند تنها مجموعه‌ای از سایتوکاین‌های ویژه خود را بسازد. احتمال دارد که تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌ها با فنوتایپ‌های پایداری در ارتباط باشند و پیش از آنکه این تغییرات پایدار گردند، امکان داردکه زیرگروه‌ها قابلیت تغییر و تبدیل به زیرگروه‌های دیگر را داشته باشند.
- ***هر زیرگروه از سلول‌های اجرایی تمایز یافته سایتوکاین‌هایی می‌سازند که تکامل زیرگروه مربوط به خود را تقویت می‌کنند و ممکن است تکامل دیگر زیرگروه‌ها را سرکوب کنند.*** این ویژگی در تکامل زیرگروه‌های سلول‌های T، سازوکار تکثیری قدرتمندی را فراهم می‌آورد. برای نمونه، IFN-γ ترشح شده از سلول‌های T_H1، تمایز سلول‌های T_H1 را تقویت کرده اما ایجاد سلول‌های T_H2 و T_H17 را سرکوب می‌کند به‌طور مشابهی، IL-4 تولیدشده از سلول‌های T_H2، تمایز سلول‌های T_H2 را سبب می‌شود و نیز IL-2 ساخته شده از سلول‌های T_H17، تمایز سلول‌های T_H17 را افزایش می‌دهد. بنابراین، هر زیرگروه، تنها خودش را تکثیر می‌دهد و ممکن است دیگر زیرگروه‌ها را مهار کند. دلیل این ادعا آن است که هر بار یک پاسخ ایمنی در یک مسیر اجرایی گام بردارد، سلول‌های T در آن مسیر، به‌شدت جهت‌گیری می‌کنند (پلاریزه می‌شوند) و بزرگ‌ترین جهت‌گیری در هنگام عفونت‌های مزمن یا در برخوردهای مزمن با آنتی‌ژن‌هایی محیطی رخ می‌دهد که تحریک سیستم ایمنی به مدت طولانی ایجاد می‌شود.
- ***تمایز هر زیرگروه باانواعی از میکروب‌ها القا می‌شود تا آن زیرگروه به بهترین شکل در مقابل آن میکروب‌ها پیکار کنند.*** برای نمونه، میکروب‌های درون سلولی موجب تکامل سلول‌های T_H1 می‌شوند که راه دفاعی اصلی در برابر این میکروب‌ها با سلول‌های T_H1 میانجی‌گری می‌شود در عوض، سیستم ایمنی با تکامل سلول‌های T_H2 به کرم‌های انگلی پاسخ می‌دهد و سایتوکاین‌های ساخته شده از این سلول‌ها برای نبرد با این کرم‌ها حیاتی می‌باشند. به‌طور مشابهی، پاسخ‌های T_H17 با بعضی از باکتری‌ها و قارچ‌ها القا می‌شوندو در دفاع بر ضد این میکروب‌ها بسیار کارآمد می‌باشند. شیوه تولید و کارهای اجرایی این سلول‌های T تمایز یافته، تصویری شگرف از مفهوم اختصاصی‌شدن ایمنی تطبیقی را به تابلو می‌کشد که به توانایی سیستم ایمنی در پاسخ به میکروب‌های گوناگون اشاره می‌کند تا بدین شیوه، پاسخ‌های بهینه در پیکار با آن میکروب‌ها ایجاد شود.

با این پیش‌زمینه، چگونگی تکامل و کارهای اجرایی هر زیرگروه را در پیش می‌گیریم.

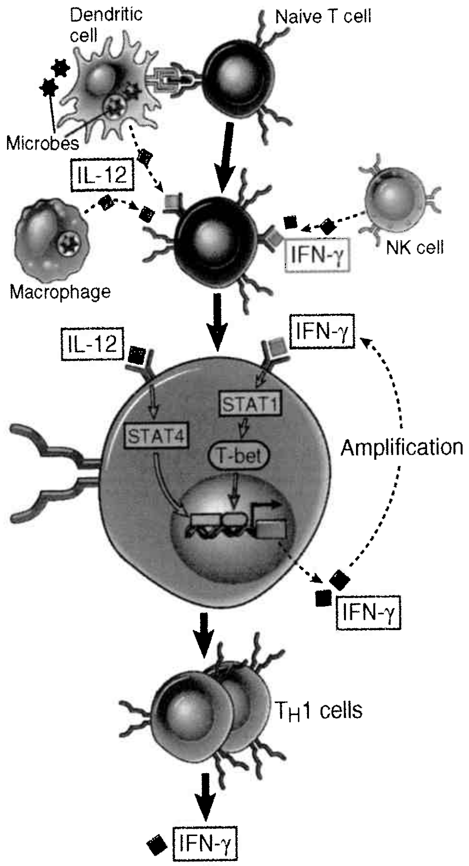
زیرگروه T_H1

زیرگروه T_H1 با میکروب‌هایی القا می‌شود که توسط بیگانه‌خوارها بلعیده شده و آن‌ها را فعال می‌کنند و اصلی‌ترین جمعیت سلولی T اجرایی در دفاع میزبان می‌باشد که با میانجی‌گری بیگانه‌خوارها صورت می‌گیرد که واکنش اصلی ایمنی سلولی می‌باشد. سلول‌های T_H1 از دیرباز به‌عنوان میانجی‌های کلیدی ایمنی سلولی در نظر گرفته شده‌اند، اگرچه امروز می‌دانیم که دیگر سلول‌های اجرایی T نیز در این شکل از دفاع میزبان، مشارکت دارند.

تکامل سلول‌های T_H1

تمایز سلول‌های T_H1 به‌طور عمده با سایتوکاین‌های IL-12 و IFN-γ هدایت می‌شود و در پاسخ به میکروب‌هایی رخ می‌دهد که سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های NK را فعال می‌کنند (شکل ۵-۱۰). تمایز $CD4^+$ T فعال‌شده با آنتی‌ژن به سلول T_H1 اجرایی، با بسیاری از باکتری‌های درون سلولی مانند لیستریا و مایکوباکتریوم‌ها و بعضی انگل‌ها مانند لیشمانیا، تحریک می‌شود که تمامی آن‌ها سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را آلوده می‌سازند. تمایز سلول‌های T_H1 با ویروس‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجویزشده با همیاری (ادجوانت) قوی نیز تحریک می‌شود. یک ویژگی مشترک از این عفونت‌ها و شرایط ایمنی‌زایی آن است که چنین شرایطی، واکنش‌های ایمنی ذاتی را برمی‌انگیزند که با تولید سایتوکاین‌های خاص مانند IL-12 ، IL-18 و اینترفرون‌های نوع I همراه می‌باشند. تمام این سایتوکاین‌ها تکامل سلول‌های T_H1 را تقویت می‌کنند. از میان این سایتوکاین‌ها، به احتمال زیاد IL-12 مهمترین می‌باشد.

موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-12 به‌شدت به عفونت‌های میکروب‌های درون سلولی، حساس می‌باشند. IL-18 با IL-12 و اینترفرون‌های نوع I اثر سینرژیک (هم‌افزایی) دارد که ممکن است در تمایز سلول‌های T_H1 در پاسخ به عفونت‌های ویروسی، به‌ویژه در انسان‌ها، مهم باشد. دیگر میکروب‌ها سلول‌های NK را



شکل ۵-۱۰. تکامل سلول‌های T_H1. در پاسخ به‌میکروب‌هایی مانند میکروب‌های درون‌سلولی IL-12 از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و IFN-γ از سلول‌های NK ساخته می‌شود (همگی بخشی از پاسخ‌های ایمنی زودهنگام به میکروب‌ها می‌باشند) که باعث می‌شوند عوامل رونویسی T-bet ، STAT1 و STAT4 فعال شوند و سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی را برای تمایز به سلول‌های T_H1 تحریک کنند. IFN-γ ساخته‌شده از سلول‌های T_H1، این پاسخ را تقویت کرده و از تکامل سلول‌های T_H2 و T_H17 جلوگیری می‌کند.

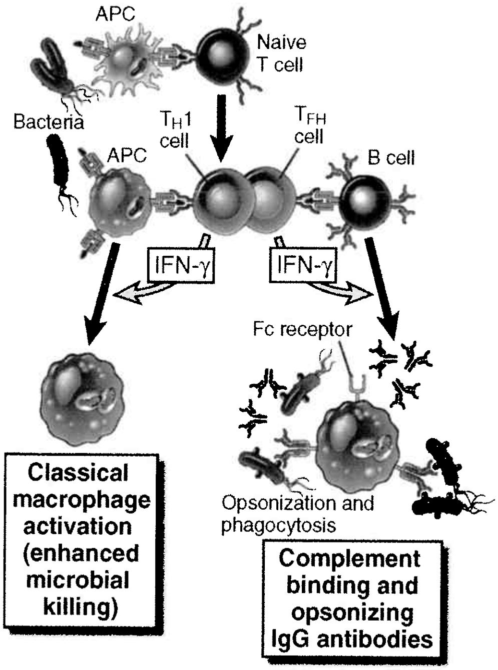
برای ساختن IFN-γ تحریک می‌کنند که خود، سایتوکاینی قوی در القای سلول‌های T_H1 می‌باشد و نیز با تأثیر بر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها آن‌ها را برای ترشح IL-12 ، تحریک می‌کنند. هرگاه که سلول‌های T_H1 تکامل

یابن، IFN-γ ترشح می‌کنند که تمایز بیش‌تر سلول‌هال T_H1 را تقویت کرده و بنابراین واکنش را تقویت می‌کند. افزون بر این، IFN-γ از تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی به سلول‌های T_H2 و T_H17 جلوگیری می‌کند، بنابراین موجب جهت‌گیری (پلاریزه‌شدن) پاسخ‌های ایمنی در یک راستا می‌گردد. سلول‌های T با لیگاند CD40 (CD40L) در سطح سلول‌های T فعال‌شده و به‌کارگیری CD40 موجود در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و ترشح IL-12 تحریک‌کننده، ممکن است تولید سایتوکاین از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را بیش‌تر افزایش دهند.

IFN-γ و IL-12 تمایز سلول‌های T_H1 را با فعال کردن عوامل رونویسی T-bet، STAT1 و STAT4 تحریک می‌کنند (شکل ۵-۱۰). T-bet یک عضو از خانواده عوامل رونویسی T-box می‌باشد که در پاسخ به آنتی‌ژن و IFN-γ در سلول‌های CD_4^+ T القا می‌شود. هم‌چنین IFN-γ، عامل رونویسی STAT1 را فعال می‌کند که آن نیز در عوض بروز T-bet را تحریک می‌کند. سپس عامل رونویسی T-bet تولید IFN-γ را از راه فعال‌سازی مستقیم ژن IFN-γ با القای تغییرات کروماتین در ناحیه پروموتر IFN-γ، تقویت می‌کند. توانایی IFN-γ در تحریک بروز T-bet و توانایی T-bet در افزایش رونویسی از IFN-γ، یک حلقه تکثیری مثبت را بر پا می‌کند که تمایز سلول‌های T را به سمت فنوتایپ T_H1، هدایت می‌کند. IL-12 با اتصال به گیرنده‌های روی سلول‌های $CD4^+$ T فعال‌شده با آنتی‌ژن با فعال‌کردن عامل رونویسی STAT4 که تولید IFN-γ را افزایش می‌دهد، در تعهد سلول‌های T_H1، مشارکت می‌کند.

کارکردهای سلول‌های T_H1

اصلی‌ترین کارکرد سلول‌های T_H1، فعال‌سازی ماکروفاژها برای بلع و تخریب میکروب‌ها است (شکل ۶-۱۰). همان واکنش فعال‌شدن ماکروفاژ که با میانجی‌گری سلول‌های T_H1 صورت می‌گیرد، موجب ازدیاد حساسیت نوع دیررس می‌شود که آسیب‌رسان است. این حالت جزئی از بسیاری از بیماری‌های التهابی و التهاب گرانولومایی است که مشخصه بیماری سل و نیز در دیگر اختلالات عفونی و التهابی دیده می‌شوند. این واکنش‌های پاتولوژیک در فصل



شکل ۶-۱۰. کارکردهای سلول‌های T_H1. سلول‌های T_H1، سایتوکاین IFN-γ را ترشح می‌کنند که موجب افزایش فاگوسیتوز و کشتن میکروب‌ها در فاگولیزوم‌ها شده و نیز سلول‌های B را برای ساختن آنتی‌بادی‌های IgG تحریک می‌کنند که میکروب‌ها را برای لیگاند بیگانه‌خواری، اپسونیزه می‌کنند. کمک برای ساخت آنتی‌بادی نه تنها از سلول‌های T_H1 فراهم می‌شود که بیش‌تر آن‌ها از اعضای لنفوئید به بافت‌های عفونی و التهابی مهاجرت کرده‌اند، بلکه از سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) که در اعضای لنفوئید مانده و IFN-γ ترشح می‌کنند نیز فراهم می‌شود. نقش IFN-γ در ساختن آنتی‌بادی در موش‌ها به اثبات رسیده اما در انسان‌ها هنوز ثابت نشده است. سلول‌های T_H1، هم‌چنین TNF را می‌سازند که نوتروفیل‌ها را فعال کرده و التهاب را تقویت می‌کنند (نشان داده نشده است).

۱۹ توصیف شده‌اند. سلول‌های T_H1 یا سلول‌های T کمکی فولیکولی که سایتوکاین مخصوص T_H1 یعنی IFN-γ را می‌سازند، نیز ساخت بعضی آنتی‌بادی‌های IgG را به‌ویژه در جوندگان تحریک می‌کنند.

پیش از بیان فعال‌سازی ماکروفاژها و چگونگی تخریب میکروب‌ها، به ویژگی‌های اینترفرون گاما (IFN-γ)، سایتوکاینی که مسئول بسیاری از کارهای تخصصی سلول‌های T است، می‌پردازیم.

اینترفرون گاما (IFN – γ)

اینترفرون گاما سایتوکاین اصلی برای فعال‌سازی ماکروفاژ است و در مهم‌ترین فعالیت ایمنی بر ضد میکروب‌های درون سلولی شرکت می‌کند. به اینترفرون گاما، اینترفرون ایمنی[1] یا نوع II[2] نیز گفته می‌شود. اگرچه این نوع اینترفرون خاصیت ضدویروسی دارد، اما سایتوکاین ضدویروسی قوی نیست، بلکه کار آن به‌طور عمده، فعال‌کردن سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی می‌باشد.

اینترفرون گاما پروتئینی با دو زیرواحد همسان (هومولوگ) از خانواده سایتوکاین نوع دو است (بازگشت به فصل ۷). افزون بر سلول‌های T_H1، سلول‌های NK و T $CD8^+$ نیز آن را تولید می‌کنند. سلول‌های NK در پاسخ به لیگاندهای فعال‌کننده سطح سلول‌های آلوده یا تحت استرس (بازگشت به فصل ۴) یا در پاسخ به IL-12، اینترفرون گاما می‌سازند که در چنین شرایطی به‌عنوان یک میانجی ایمنی ذاتی کار می‌کند. در پاسخ ایمنی تطبیقی، سلول‌های T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن IFN-γ تولید می‌کنند که این تولید با اثر Il-12 و Il-18 افزایش می‌یابد.

گیرنده IFN-γ از دو پلی‌پپتید همسان (هومولوگ) از لحاظ ساختمانی تشکیل شده است که از خانواده گیرنده‌های سایتوکاینی نوع II هستند و IFN-γR1 و IFN-γR2 نام دارند. اینترفرون گاما به این پلی‌پپتیدها متصل می‌شود و سبب دو واحدی شدن (دایمریزه شدن) دو زنجیره‌های گیرنده می‌شود. این امر موجب فعال‌شدن کینازهای JAK1 و JAK2 و به‌طور کلی فسفوریلاسیون و دو واحدی شدن STAT1 می‌شود و بدین ترتیب رونویسی از چندین ژن تحریک می‌گردد (بازگشت به فصل ۷). بنابراین ژن‌هایی القایی با IFN-γ مولکول‌های بسیار گوناگونی را رمز می‌کنند که فعالیت‌های زیستی این سایتوکاین را میانجی‌گری می‌کنند و بعدها بیان می‌گردد.

کارکردهای اینترفرون گاما در ایمنی با میانجی‌گری سلول بر ضدمیکروب‌های درون سلولی اهمیت دارد (بازگشت به شکل ۶–۱۰).

- ***IFN-γ، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده، فعال می‌کند.*** فعال شدن ماکروفاژها که موجب افزایش فعالیت میکروب‌کشی گردد را فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ می‌نامند و رو در روی مسیر فعال‌شدن آلترناتیو (فرعی) ماکروفاژ قرار می‌گیرد که با سایتوکاین‌های T_H2 القا می‌شود. این انواع فعال شدن ماکروفاژ با جزئیات بیش‌تر به‌زودی شرح داده می‌شود. در واکنش‌های ایمنی ذاتی IFN-γ از سلول‌های NK تولید می‌شوند. این عمل همراه با پیام‌های حاصل از گیرنده‌های شبه Toll (TLR) که با شناسایی میکروب‌ها تولید می‌شود (بازگشت به فل ۴)، ماکروفاژها را فعال می‌کنند. در ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول، اینترفرون گاما که از T_H1 آزاد می‌شود، همراه با لیگاند CD40 غشایی، ماکروفاژها را فعال می‌نمایند.
- ***اثر اینترفرون گاما بر سلول‌های B، تقویت تعویض زیرکلاس‌های مشخصی از IgG، IgG2c (در موش) و مهار تعویض به ایزوتایپ‌های وابسته به IL-4 مانند IgE خواهد بود.*** زیر کلاس‌های IgG که با اثر اینترفرون گاما تولید شده‌اند، به گیرنده‌های Fcγ (FcγR) در سطح بیگانه‌خوارها متصل می‌شوند یا کمپلمان را فعال می‌کنند. این دو سازوکار باعث پیشبرد فعالیت بیگانه‌خواری میکروب‌های اپسونیزه شده می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). بنابراین IFN-γ پاسخ‌هایی از آنتی‌بادی را القا می‌کند که در ریشه‌کنی میکروب‌ها با واسطه بیگانه‌خوارها شرکت دارند و به موازات اثرات مستقیم فعال‌کنندگی ماکروفاژ توسط این سایتوکاین می‌باشد. سازوکار تعویض ایزوتایپ و نقش سایتوکاین‌ها در این فرآیند در فصل دوازدهم تشریح گردیده است. منبع اصلی IFN-γ در پاسخ‌های آنتی‌بادی، سلول‌های T کمکی فولیکولی باشد که این سایتوکاین را می‌سازند و سلول‌های T_H1 کلاسیک نباشد (بازگشت به فصل ۱۲). این پیامد IFN-γ روی

1. Immune IFN
2. IFN Type II

سلول‌های B در موش‌ها بهتر از انسان‌ها اثبات شده است.

- **اینترفرون گاما تمایز سلول‌های $CD4^+$ T به سلول‌های T_H1 را پیش می‌برد و از تمایز آن‌ها به T_H1 و T_H17 جلوگیری می‌کند.** این آثار IFN-γ برای تشدید فعالیت T_H1 پیش‌تر بیان شده است.
- **اینترفرون گاما بروز چندین پروتئین مختلف را که در تقویت عرضه آنتی‌ژن وابسته به MHC دخالت دارند و سبب آغاز و تشدید پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول می‌شوند، تحریک می‌کند** (بازگشت به شکل ۹-۶). این پروتئین‌ها شامل مولکول‌های MHC، چندین مولکول دیگر کارآمد در پردازش آنتی‌ژن مانند TAP، اجزای پروتئازوم، HLA-DM و کمک محرک‌های B7 در سطح APC می‌باشند.

کارکردهای IFN-γ در کل باعث افزایش بلع میکروب‌ها و تخریب آن‌ها خواهد شد. افرادی که دارای جهش‌های نادر غیرفعال‌کننده ارثی درگیرنده IFN-γ (شامل IL-12، گیرنده IL-12، T-bet و STAT1) می‌باشند. به دلیل نقص در کشتن میکروب با میانجی‌گری ماکروفاژها، به عفونت با میکروب‌های درون سلولی مانند مایکوباکتریوم‌ها حساس خواهند بود.

دیگر سایتوکاین‌های T_H1

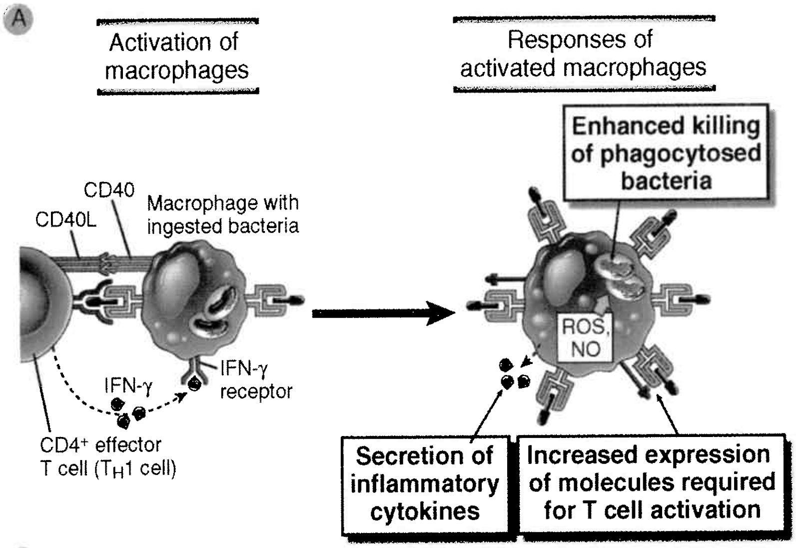
افزون بر IFN-γ سلول‌های T_H1 کموکاین‌های متعدد و هم‌چنین TNF را که در فراخوانی لکوسیت‌ها و روند التهاب شرکت دارند، تولید می‌کنند. شگفت‌آور است سلول‌های T_H1 از منابع مهم تولید IL-10 نیز هستند که به‌طور عمده فعالیت سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را مهار کرده و در نتیجه از فعال‌شدن T_H1 جلوگیری می‌نمایند. این حالت نمونه‌ای از حلقه بازخورد منفی در پاسخ‌های سلول T است.

فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها با میانجی‌گری سلول‌های T_H1 و کشتن میکروب‌های بلعیده شده

سلول‌های $CD4^+$ T_H1، ماکروفاژها را با پیام‌های حاصل از تماس ناشی از برهم‌کنش CD40L-CD40L و IFN-γ فعال می‌کنند (شکل ۷-۱۰). هنگامی که سلول‌های T_H1 با آنتی‌ژن‌ها تحریک می‌شوند، این سلول‌ها لیگاند CD40 را در سطح خودشان بروز می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند. آثار IFN-γ بر ماکروفاژها (که پیش‌تر بیان گردید) با آثار لیگاند CD40 (CD40L) هم‌افزایی (سینرژیک) نشان داده و در کنار هم محرک‌های نیرومندی را برای فعال‌کردن ماکروفاژها به‌وجود می‌آورند. پیام‌های ناشی از CD40 عوامل رونویسی NF-κB و پروتئین فعال ـ ۱ (AP-1) را فعال می‌کنند (پیش‌تر بیان شد). IFN-γ عامل رونویسی STAT1 را فعال می‌کنند. این عوامل رونویسی در کنار هم بیان چندین آنزیم موجود در فاگولیزوزوم ماکروفاژها را مانند اکسیداز فاگوسیتی تحریک می‌کند که تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) را القا می‌کند. از دیگر آنزیم می‌توان به نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) که ساخت اکسید نیتریک را تحریک می‌کند و نیز آنزیم‌های لیزوزومی، اشاره کرد. نیاز به برهم‌کنش بین مولکول CD40 در سطح ماکروفاژ با CD40L در سطح سلول‌های T، این اطمینان را ایجاد می‌کند که ماکروفاژهایی که در حال ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T هستند (یعنی ماکروفاژهایی که به میکروب‌های درون سلولی آلوده شده‌اند)، همان ماکروفاژهایی می‌باشند که با کارآمدترین شیوه با سلول‌های T فعال می‌شوند.

ماکروفاژهای فعال‌شده، میکروب‌های بلعیده‌شده‌خود را به‌طور عمده با گونه‌های واکنشگر اکسیژن، اکسید نیتریک و آنزیم‌های لیزوزومی می‌کشند. تمام این عوامل میکروب‌کش قوی در درون لیزوزوم‌های ماکروفاژها ساخته می‌شوند و پس از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم، میکروب‌های بلعیده‌شده را از بین می‌برند (بازگشت به شکل ۱۲-۴). ممکن است این مواد سمی در جایی که مشغول کشتن باکتری‌های خارج سلولی می‌باشند، روی بافت‌های کناری نیز آزادشده و موجب آسیب به بافت‌های طبیعی گردند. به این نوع از فعال شدن ماکروفاژ، فعال‌شدن مسیر کلاسیک می‌گویند. نقایص وراثتی و هم‌چنین حذف ژن در موش‌ها، اهمیت حیاتی برهم‌کنش‌های CD40-CD40L را افزون بر IFN-γ، در پاسخ‌های ایمنی سلول بر ضد عوامل بیماری‌زای درون

A



B

Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of reactive oxygen species, nitric oxide, increased lysosomal enzymes	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12) and chemokines	TNF, IL-1, chemokines: leukocyte recruitment (inflammation) IL-12: T_H1 differentiation, IFN-γ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification of T cell response)

شکل ۷-۱۰. فعال شدن ماکروفاژ با سلول‌های T_H1. **A**. ماکروفاژها با برهم‌کنش دو مولکول CD40L CD40 و هم‌چنین اثر IFN-γ که هر دو از سلول T_H1 ایجاد می‌شوند، فعال شده تا میکروب‌ها را از بین ببرند، التهاب را القا نمایند و فعالیت عرضه آنتی‌ژن شود در آن‌ها تقویت شود. **B**. مولکول‌های اصلی که سبب ایجاد فعالیت‌های ماکروفاژها می‌شوند در شکل آمده است. ماکروفاژها در واکنش‌های ایمنی ذاتی نیز فعال شده که فعالیت مشابهی را نیز ایجاد می‌کنند (بازگشت به فصل ۴).

سلولی به اثبات رسانده است. افراد دارای جهش‌های ارثی در CD40L (سندرم افزایش IgM وابسته به X) و موش‌هایی که در آن‌ها CD40 یا CD40L حذف ژن شده‌اند، به شدت به عفونت‌های درون سلولی حتی اگر بی‌ضرر هم باشند، مانند قارچ درون سلولی پنوموسیستیس جیرووسی (بازگشت به فصل ۲۱)، حساس می‌باشند و برای ریشه کنی کامل آن‌ها به فعال‌شدن ماکروفاژها که وابسته سلول‌های T می‌باشد، نیاز داریم. همان‌گونه که انتظار می‌رود، این بیماران و موش‌های حذف ژن شده، نقایصی در ساختن آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول T نیز دارند.

ماکروفاژهای فعال‌شده در چندین واکنش دفاعی میزبان شرکت می‌کنند (بازگشت به شکل ۷-۱۰). این ماکروفاژها با ترشح سایتوکاین‌ها به‌طور عمده TNF، IL-1، کموکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی با عمر کوتاه نظیر پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و عامل فعال‌کننده پلاکت، سبب بروز التهاب می‌شوند. فعالیت کلی این میانجی‌های التهابی مشتق از ماکروفاژ موجب فراخوانی تعداد بیش‌تری

لکوسیت به محل می‌شود که این سلول‌ها دارای توانایی تخریب ارگانیسم‌های عفونت‌زا می‌باشند. ماکروفاژهای فعال‌شده، پاسخ‌های ایمنی سلولی را با تبدیل شدن به APC های کارآمدتر، تقویت می‌کنند، زیرا مولکول‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن‌ها و بروز سطحی مولکول‌های MHCII و کمک محرک‌ها در این ماکروفاژها افزایش می‌یابد و با ساختن سایتوکاین‌ها (مانند IL-12) تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی را تحریک می‌کنند.

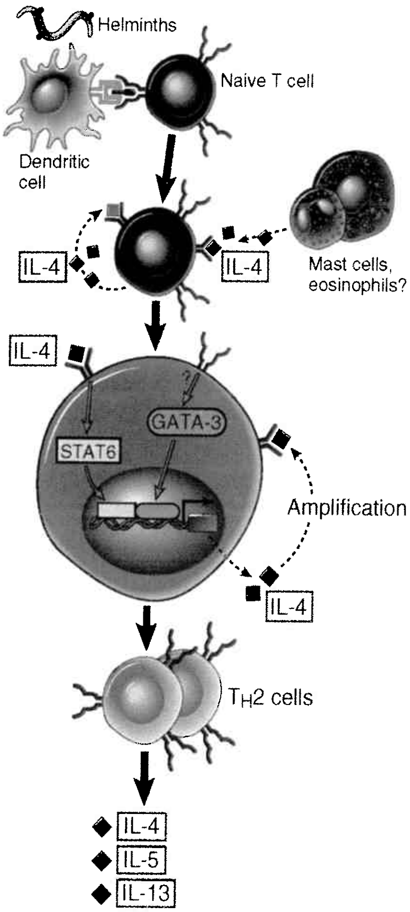
بعضی از آسیب‌های بافتی ممکن است به‌صورت طبیعی با پاسخ‌های ایمنی سلول به میکروب‌ها نیز همراه باشند، زیرا مواد میکروب‌کش رهاشده از ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌توانند به بافت‌های طبیعی آسیب بزنند و میکروب‌ها را از سلول‌های میزبان افتراق نمی‌دهند. اگرچه وسعت این آسیب بافتی به مرور زمان محدود می‌شود و پس از پاکسازی عفونت، برطرف می‌شود. همچنانکه پیش‌تر گفته شد، ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) یک نمونه از واکنش‌های با میانجی‌گری سلول T_H1 می‌باشد که می‌توانند آسیب‌های بافتی چشمگیری را ایجاد کنند (بازگشت به فصل ۱۹).

زیرگروه T_H2

زیرگروه T_H2 میانجی دفاع غیروابسته به بیگانه‌خوارها می‌باشد که در آن ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها نقش‌های مرکزی بازی می‌کنند. این واکنش‌ها برای ریشه‌کنی عفونت‌های کرم‌های انگلی و شاید برای حذف دیگر میکروب‌های موجود در بافت‌ها و مخاطی نیز مهم می‌باشند. آن‌ها همچنین در پیشبرد بیماری‌های آلرژیک نقش مرکزی دارند (بازگشت به فصل ۲۰).

تکامل سلول‌های T_H2

تمایز سلول‌های T_H2 با سایتوکاین IL-4 تحریک می‌شود و در پاسخ به کرم‌ها و آلرژن‌ها رخ می‌دهد (شکل ۸-۱۰). کرم‌ها و آلرژن‌ها اغلب بدون تحریک قوی پاسخ‌های ایمنی ذاتی که برای تمایز T_H1 مورد نیاز می‌باشند، باعث تحریک مزمن سلول T می‌شوند. بنابراین ممکن است سلول‌های T_H2 در پاسخ به میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌هایی که باعث تحریک پایدار یا پی‌درپی سلول‌های T، بدون التهاب یا ساختن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شوند که پاسخ‌های T_H1 و T_H17 را به راه می‌اندازند، تکامل یابند. وابستگی تمایز سلول‌های T_H2 به IL-4، یک پرسش جذاب را در ذهن برمی‌انگیزد: از آنجا که سلول‌های T_H2 تمایز یافته، منبع اصلی IL-4 در طی پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشند، بنابراین IL-4 پیش از



شکل ۸-۱۰. تکامل سلول‌های T_H2. IL-4 ساخته شده از خود سلول‌های T فعال‌شده یا ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، به‌ویژه در پاسخ به کرم‌ها، عوامل رونویسی GATA-3 و STAT6 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $CD4^+$ T را به زیرگروه T_H2 تحریک می‌کنند. IL-4 تولید شده از سلول‌های T_H2 این پاسخ‌ها را تقویت کرده و از تکامل سلول‌های T_H1 و T_H17 جلوگیری می‌کند.

آنکه سلول‌های T_H2، تکامل یابند، از کجا می‌آید؟ در بعضی شرایط، مانند عفونت‌های کرمی، IL-4 از ماست سل‌ها و به احتمال زیاد دیگر جمعیت‌های سلولی مانند سلول‌های لنفوئید ذاتی، ساخته می‌شود که ممکن است در تکامل سلول‌های T_H2 شرکت کنند. احتمال دیگر آن است که سلول‌های $CD4^+$ T تحریک شده با آنتی‌ژن مقادیر کمی از IL-4 را برای فعال‌سازی آغازین خود ترشح کنند. اگر آنتی‌ژن در غلظت‌های پایدار حضور داشته باشد، غلظت موضعی IL-4 رفته رفته افزایش می‌یابد. اگر آنتی‌ژن پاسخ التهابی را با کمک به ساختن IL-12 شروع نکند، باعث تمایز سلول‌های T به زیرگروه T_H2 می‌گردد. هرگاه سلول‌های T_H2 تکامل یابند، با IL-4 که ترشح می‌کنند موجب تقویت این‌گونه واکنش‌ها گردیده و تکامل سلول‌های T_H1 و T_H17 را مهار می‌کنند.

IL-4 تکامل سلول‌های T_H2 را با فعال کردن عامل رونویسی STAT6، تحریک می‌کند که در کنار پیام‌های ناشی از TCR، موجب القای بیان ژن GATA-3 می‌گردند (بازگشت به شکل ۸-۱۰). GATA-3 یک عامل رونویسی است که به‌عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده تمایز T_H2، فعالیت می‌کند. GATA-3 موجب افزایش بیان ژن‌های سایتوکاینی T_H2 مانند IL-4، IL-5 و IL-13 می‌شود که در همان جایگاه ژنتیکی قرار گرفته‌اند. GATA-3 به‌طور مستقیم با پروموتر این ژن‌ها و نیز تغییرات کروماتین برهم‌کنش می‌دهد که این جایگاه‌های ژنی را برای دسترسی دیگر عوامل رونویسی، باز می‌کند. این روند شبیه روشی است که در آن T-bet، بیان IFN-γ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. GATA-3 موجب تعهد پایدار برای تمایز به فنوتیپ T_H2 می‌گردد که این کار را با افزایش بیان ژن خود با یک حلقه بازخورد مثبت انجام می‌دهد. از این گذشته، GATA-3 از تمایز T_H1 با مهار بیان زنجیره پیام‌رسانی گیرنده IL-12، جلوگیری می‌کند. موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-4، STAT-6 و GATA-3 در پاسخ‌های T_H2 دچار نقص می‌باشند.

کارکردهای سلول‌های T_H2

سلول‌های T_H2 واکنش‌های با میانجی‌گری IgE، ماست سل و ائوزینوفیل‌ها را تحریک می‌کنند که موجب ریشه‌کنی عفونت‌های انگلی می‌گردند (شکل ۹-۱۰). کرم‌های انگلی آن‌قدر بزرگ هستند که توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها بلعیده نمی‌شوند و شاید در مقابل فعالیت‌های میکروب‌کشی این بیگانه‌خوارها مقاوم‌تر از بیش‌تر باکتری‌ها و ویروس‌ها باشد. بنابراین سازوکارهای خاصی برای مقابله با عفونت‌های انگلی نیاز می‌باشد. کارکردهای سلول‌های T_H2 با میانجی‌گری موارد زیر صورت می‌گیرد: IL-4، که پاسخ‌های آنتی‌بادی IgE را القا می‌کند، IL-5، که ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند و IL-13، که دارای فعالیت‌های متنوعی می‌باشد. نخست ویژگی‌های این سایتوکاین‌ها را توصیف می‌کنیم و سپس نقش هر کدام را در دفاع میزبان شرح می‌دهیم.

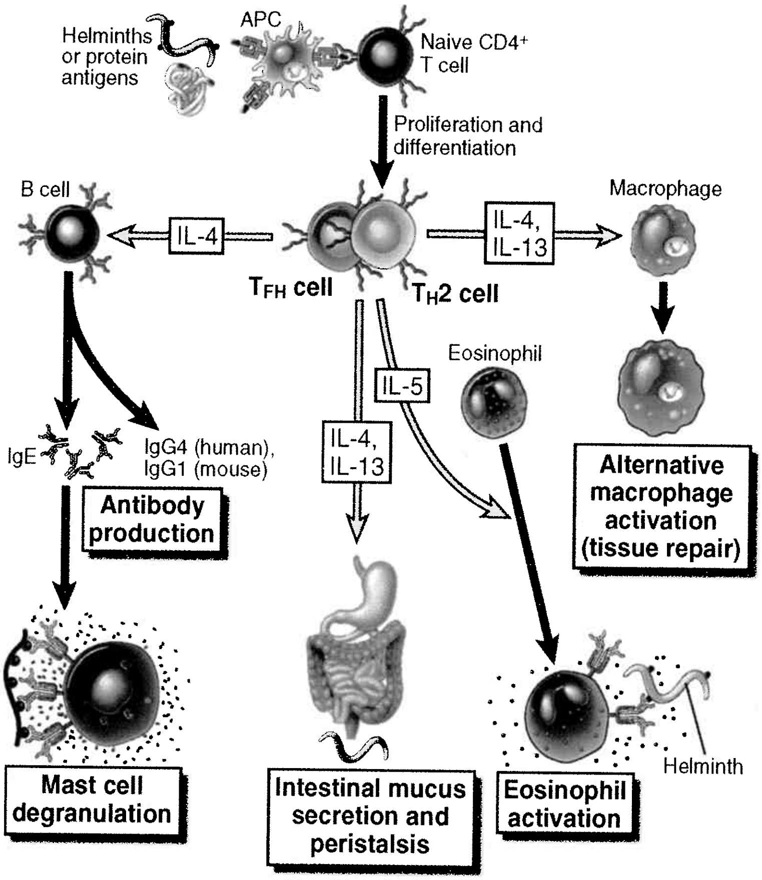
اینترلوکین ـ چهار (IL-4)

IL-4 سایتوکاین شاخص[1] زیرگروه T_H2 است و در نقش سایتوکاین القاکننده و اجرایی برای این سلول‌ها عمل می‌کند. IL-4 عضوی از خانواده سایتوکاین‌های دارای چهار مارپیچ آلفا می‌باشد. منابع سلولی اصلی IL-4 زیرگروه T_H2 از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و ماست‌سل‌های فعال‌شده می‌باشد. گیرنده سلولی IL-4 سلول‌های لنفاوی، از زنجیره آلفای متصل‌شونده به سایتوکاین، که عضوی از زنجیره آلفای متصل‌شونده به سایتوکاین، که عضوی از خانواده گیرنده سایتوکاین نوع یک است، و هم‌چنین یک زنجیره γc که در گیرنده‌های سایتوکاین‌های دیگر نیز مشترک می‌باشد، تشکیل شده است. گیرنده IL-4 R$\alpha\gamma$c برای انتقال پیام، مسیر JAK-STAT (JAK1 یا JAK3 و STAT6) را به‌کار می‌گیرد. هم‌چنین گیرنده مزبور برای پیام‌دهی از نوعی مسیر که در آن سوبسترای پاسخ به انسولینی (IRS) به نام IRS-2 شرکت دارد، استفاده می‌نماید. پروتئین STAT-6 رونویسی از ژن‌هایی را القا می‌کند که بنیادی از فعالیت‌های این سایتوکاین را در بر می‌گیرد. IL-4 هم‌چنین به گیرنده IL-13 نیز متصل می‌شود (در ادامه بیان خواهد شد).

IL-4 کارهای مهمی را در چندین نوع سلول ایجاد می‌نماید.

---

1. Signature cytokine



شکل ۹-۱۰. فعالیت سلول‌های T_H2. سلول‌های $T\ CD4^+$ که به سلول‌های T_H2 تمایز می‌یابند. IL-4 و IL-5 ترشح می‌کنند. اینترلوکین چهار (IL-4) و اینترلوکین سیزده (IL-13) بر سلول‌های B اثر نموده و سبب تحریک تولید آنتی‌بادی از قبیل IgE گردیده که به ماستوسیت‌ها متصل می‌شود. IL-4 هم‌چنین به‌طور اثر بر خود (اتوکرین) باعث رشد و تبدیل سلول‌های T به T_H2 می‌شود. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال نموده که این امر در دفاع در مقابل بر ضد عفونت‌های کرمی بسیار اهمیت دارد. IL-4 و IL-13 در ایمنی سدکننده شرکت می‌کنند تا فعال‌سازی ماکروفاژها را از مسیر آلترناتیو ایجاد نمایند و مسیر کلاسیک فعال‌شدن با میانجی‌گری سلول T_H1 را مهار کنند.

- ***IL-4 سایتوکاین محرک تعویض زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین به ایزوتایپ IgE در سلول B می‌باشد.*** سازوکارهای تعویض کلاس در فصل دوازدهم توصیف شده است. در موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-4 سطح IgE کم‌تر از ۱۰ درصد حد طبیعی است. آنتی‌بادی IgE در دفاع با میانجی‌گری ائوزینوفیل در مقابل عفونت‌های کرم‌های انگلی (و برخی از بندپایان) نقش دارد. IgE هم‌چنین میانجی اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (واکنش‌های آلرژیک) است و تولید IL-4 برای بروز آلرژی‌ها اهمیت دارد (بازگشت به فصل ۲۰). IL-4 هم‌چنین تعویض کلاس به IgG4 (در انسان یا هومولوگ آن یعنی، IgG1 درموش‌ها) را افزایش می‌دهد و سبب مهار تعویض کلاس به ایزوتایپ‌های

IgG2a و IgG2c در موش می‌شود که تعویض آن‌ها با IFN-γ می‌باشد. IL-13 می‌تواند هم‌چنین در تعویض کلاس به ایزوتایپ IgE نقش داشته باشد. سلول‌های اجرایی محرک تعویض ایزوتایپ ممکن است سلول‌های T_{FH} باشند که IL-4 و شاید IL-13 را می‌سازند، نه سلول‌های T_H2 کلاسیک (بازگشت به فصل ۱۲).

- ***IL-4 تکامل سلول‌های T_H2 را تحریک می‌نماید و در نقش عامل رشد اثر بر خود (اتوکرین) برای سلول‌های T_H2 تمایز یافته عمل می‌کند.*** این پیش‌تر بیان شد.
- ***IL-4 همراه با IL-13 در نوع آلترناتیو فعال‌شدن ماکروفاژ که متمایز از پاسخ ماکروفاژ به IFN-γ می‌باشد، نقش داشته و در ادامه بحث خواهد شد.*** IL-4 و IL-13 روند فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ با میانجی‌گری IFN-γ را مهار نموده و بنابراین مانع دفاع در مقابل میکروب‌های درون سلولی می‌باشد.
- ***IL-4 (و IL-13) محرک حرکات دودی در مجرای معده ـ روده‌ای بوده و IL-13 ترشح موکوس از سلول‌های راه‌های هوایی و پوشش روده را افزایش می‌دهد.*** این دو فعالیت به حذف میکروب‌ها در سطوح اپی‌تلیال منتهی می‌شود.
- ***IL-4 و IL-13 محرک فراخوانی لکوسیت‌ها به‌ویژه ائوزینوفیل‌ها می‌باشند.*** این کار با واسطه افزایش بیان مولکول‌های چسبان بر روی اندوتلیوم و ترشح کموکاین‌ها اعمال می‌شود. کموکاین‌های مزبور به گیرنده‌های خود بر سطح ائوزینوفیل‌ها متصل می‌شوند.

اینترلوکین ـ سیزده (IL-13)

IL-13 از نظر ساختار و کارکرد شبیه IL-4 است و نقش کلیدی در دفاع بر ضد کرم‌های انگلی (بازگشت به فصل ۱۶) و بیماری‌های آلرژیک (بازگست به فصل ۲۰) دارد. IL-13 عضوی از خانواده سایتوکاین‌ها با چهار مارپیچ آلفا می‌باشد که از نظر توالی با IL-4 شباهت کمی دارد، اما از نظر ساختاری با این سایتوکاین شباهت قابل توجهی دارد. IL-13 به‌طور عمده از زیرگروه T_H2 تولید می‌شود اما بازوفیل‌ها ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های NKT نیز IL-13 تولید می‌کنند. گیرنده فعال IL-13 هترودایمری می‌باشد که از زنجیره IL-4Rα و زنجیره IL-13Rα1 تشکیل شده است. این مجموعه می‌تواند به هر دو سایتوکاین IL-4 و IL-13 با میل پیوندی زیادی متصل گردد و نیز از مسیر JAK1، JAK3 و STAT6 پیام‌رسانی کند. به همین دلیل اغلب آثار بیولوژیک IL-13 یا IL-4 مشترک است. گیرنده IL-13 در سطح طیف گسترده‌ای از سلول‌ها از قبیل سلول‌های B، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، سلول‌های دندریتیک ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پوشش برونش‌ها، بارز می‌گردد. سلول‌های T گیرنده IL-13 را بروز نمی‌دهند. پیام‌دهی IL-13R، شبیه به پیام‌دهی IL-4R می‌باشد.

IL-13 درکنار IL-4، در دفاع بر ضد کرم‌ها و نیز در التهاب آلرژیک شرکت می‌کند. برخی از کارکردهای IL-13 مشابه IL-4 و بعضی متفاوت از آن می‌باشد. IL-13 همراه با IL-4 روند فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ، که در ترمیم بافت و فیبروز نقش دارد، را القا می‌نماید. IL-13 تولید موکوس را از سلول‌های اپی‌تلیال ریه تحریک می‌کند و از اجزای مهم واکنش‌های آلرژیک نظیر آسم می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، هر دو سایتوکاین IL-13 و IL-4 در فعال‌کردن سلول‌های B و تعویض کلاس به آنتی‌بادی IgE و بعضی ایزوتایپ‌های IgG و فراخوانی لکوسیت‌ها نقش دارند. برخلاف IL-4، IL-13 در دگرگونی T_H2 نقش ندارد.

اینترلوکین ـ پنج (IL-5)

IL-5 فعال‌کننده ائوزینوفیل‌ها می‌باشد ودر نقش پل اصلی بین فعال‌شدن سلول T و التهاب ائوزینوفیلی عمل می‌کنند. IL-5 پلی‌پپتید دو رشته‌ای همسانی (هومولوگ) است که هر زیرواحد دارای یک دمین با چهار مارپیچ آلفا می‌باشد و عضوی از خانواده سایتوکاین نوع یک می‌باشد. IL-5 از سلول‌های T_H2 و ماستوسیت‌های فعال‌شده تولید می‌گردد. گیرنده IL-5 دو رشته‌ای ناهمسان (هترودایمر) شامل یک زنجیره آلفای منحصر به فرد و یک زنجیره بتای مشترک (β_c) است. زنجیره β_c بخشی از گیرنده‌های IL-3 و عامل محرک رده گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (GM-CSF) می‌باشد (بازگشت به شکل ۲۳-۷). مسیر اصلی انتقال پیام

با میانجی IL-5، شامل JAK و STAT3 می‌باشد.

کار اصلی IL-5 فعال‌سازی ائوزینوفیل‌های بالغ و تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. ائوزینوفیل‌های فعال توانایی کشتن کرم‌های انگلی را دارند. ائوزینوفیل‌ها گیرنده‌های Fc اختصاصی برای IgE و برخی از آنتی‌بادی‌های IgG را بارز می‌سازند و بدین طریق می‌توانند به میکروب‌های اپسونیزه شده با این آنتی‌بادی‌ها، نظیر کرم‌های انگلی، متصل شوند. IL-5 هم‌چنین تولید آنتی‌بادی IgA را تحریک می‌کند.

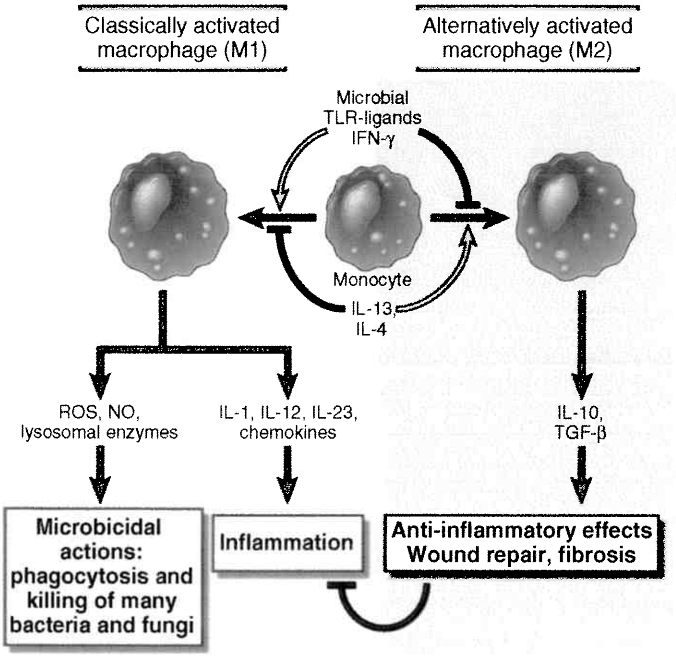
نقش‌های سلول‌های T_H2 در دفاع میزبان

سلول‌های T_H2 از راه چندین سازوکار در دفاع برابر عفونت‌های کرم‌های انگلی نقش دارند (بازگشت به شکل ۹-۱۰).

- ***واکنش‌های با میانجی‌گری IgE و ائوزینوفیل.*** IL-4 (و IL-13) تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی کرم‌های انگلی را که سبب اپسونیزه شدن این کرم‌ها می‌شود، تحریک می‌نماید. این امر موجب تقویت اتصال ائوزینوفیل‌ها به کرم‌های انگلی پوشیده‌شده با IgE می‌گردد. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند. ائوزینوفیل‌های فعال‌شده محتوای گرانولی خود را که شامل پروتئین بازی اصلی[1] و پروتئین کاتیونی اصلی[2] می‌باشند، رها می‌کنند. این پروتئین‌ها قادرند حتی پوشش سخت کرم‌ها را نیز نابود کنند (بازگشت به فصل‌های ۱۶ و ۲۰).
- ***فعال شدن ماست سل‌ها.*** ماست سل‌ها گیرنده‌های Fcε با میل پیوندی بالا را بروز می‌دهند و با کرم‌های انگلی پوشیده از IgE و دیگر آنتی‌ژن‌هایی که به IgE اتصال یافته‌اند، فعال می‌گردند که این امر منجر به تخلیل گرانول‌های آن‌ها می‌شود. گرانول‌های ماست سل‌ها سرشار از آمین‌های کارآمد بر رگ‌ها[3]، سایتوکاین‌هایی مانند TNF، کموکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی می‌باشند. همه این عوامل موجب التهاب موضعی شده و در جهت تخریب انگل‌ها عمل می‌نمایند. ماست‌سل‌ها هم‌چنین در ناهنجاری‌های عروقی و التهاب در واکنش‌های آلرژیک نقش دارند (بازگشت به فصل ۲۰).
- ***دفاع میزبان در سدهای مخاطی.*** سایتوکاین‌های تولیدی از T_H2 در مهار ورود و پیشبرد پاکسازی میکروب‌ها در بافت‌های مخاطی نقش ایفا می‌نمایند. به‌عنوان مثال IL-13 تولید موکوس را تحریک می‌کند و IL-4 ممکن است حرکات دودی سیستم معده ـ روده‌ای را تحریک نماید. بنابراین، سلول‌های T_H2 نقش مهمی در ایمنی مانعی دفاع میزبان در سدهای پوششی در تماس با محیط خارجی دارند. این فرآیند را گهگاه ایمنی سدی[4] می‌نامند.
- ***فعال شدن آلترناتیو ماکروفاژ[5].*** IL-4 و IL-13 قادرند ماکروفاژها را برای تولید آنزیم‌های کارآمد در سنتز کلاژن و ایجاد فیبروز، فعال کنند. پاسخ ماکروفاژ به سایتوکاین‌های T_H2 را فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ می‌گویند (بازگشت به شکل ۱۰-۱۰) تا از روند فعال‌شدن ماکروفاژ با $IFN\gamma$ که «فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ» نامیده می‌شود و پیامد آن فعالیت‌های نیرومند میکروب‌کشی و التهاب است، قابل تشخیص باشد (بازگشت به شکل ۷-۱۰). ماکروفاژهایی فعال‌شده از راه آلترناتیو، در ترمیم بافتی و فیبروز که پیامدهای عفونت‌های مزمن انگلی و بیماری آلرژی می‌باشند، نقش دارند. احتمال دارد ماکروفاژهای فعال‌شده از این طریق در شروع روند ترمیم بافتی متعاقب انواع آسیب‌های بافتی که ممکن است عامل آن‌ها عوامل عفونی و یا پاسخ‌های ایمنی نباشند، شرکت داشته باشند. ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر آلترناتیو و هم‌چنین خود سلول‌های T_H2، با ترشح عوامل رشد موجب تحریک تکثیر فیبروبلاست‌ها (با اثر عامل رشد حاصل از پلاکت)، ساخت کلاژن (با اثر $TGF\text{-}\beta$) و رگزایی جدید (با اثر عامل رشد فیبروبلاست) می‌شوند و به ترمیم بافت کمک می‌کنند. سایتوکاین‌های T_H2 فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها را مهار نموده و با پاسخ‌های حفاظتی ایمنی با میانجی‌گری T_H1 به عفونت‌های درون سلولی، تداخل ایجاد می‌کند (بازگشت به فصل ۱۶). مهار فعال‌شدن

---

1. Major basic protein
2. Major cationic protein
3. Vasoactive amines
4. Barrier immunity
5. Alternative macrophage activation



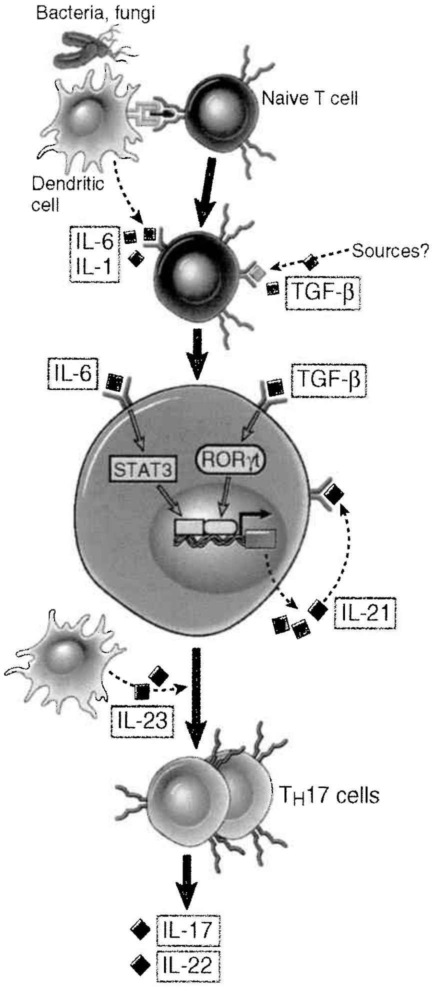
شکل ۱۰-۱۰. فعال‌شدن کلاسیک و آلترناتیو ماکروفاژها. زیرگروه‌های ماکروفاژهای فعال‌شده. محرک‌های متفاوتی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها را فعال می‌کنند تا به جمعیت‌های متفاوت اجرایی تبدیل شوند. ماکروفاژها به‌طور کلاسیک بیش‌تر با فرآورده‌های میکروبی و سایتوکاین‌ها (به‌خصوص IFN-γ) فعال می‌شوند و در فعالیت‌های میکروب‌کشی و در ایجاد التهاب بالقوه مخرب شرکت می‌کنند. اما ماکروفاژهایی که به‌طور آلترناتیو با اثر IL-4 و IL-13 از سلول‌ها T_H2 و دیگر لکوسیت‌ها القا می‌شوند، در تقویت ترمیم بافتی و فیبروز دخالت دارند.

کلاسیک ماکروفاژها تا اندازه‌ای به‌علت IL-4 تولیدشده از ماکروفاژهای آلترناتیو است که ساخت سایتوکاین‌های IL-10 و TGF-β را تحریک می‌کنند. این دو سایتوکاین تکامل و فعالیت سلول‌های T_H1 را مهار می‌کنند.

زیرگروه سلول‌های T_H17

زیرگروه سلول‌های T_H17 با سایتوکاین‌های التهابی که در پاسخ به باکتری‌ها و قارچ‌ها ساخته می‌شوند، تحریک می‌شود (شکل ۱۱-۱۰). باکتری‌ها و قارچ‌های گوناگونی بر سلول‌های دندریتیک اثر کرده و تولید سایتوکاین‌های IL-6، IL-1 و IL-23 را که همگی در تمایز سلول‌های T $CD4^+$ به زیرگروه سلول‌های T_H17 نقش دارند، تحریک می‌کنند. درگیر شدن گیرنده شبه لکتینی Dectin-1 با گلوکان‌های قارچی که در سطح سلول‌های دندریتیک وجود دارد، یک پیام برای ساخت این سایتوکاین‌ها است.

مجموعه این سایتوکاین‌ها، تکامل سلول‌های T_H17 را به راه می‌اندازند که ممکن است نه تنها در پاسخ به میکروب‌های خاص مانند قارچ‌ها، بلکه در هنگام آلودگی سلول‌ها به باکتری‌ها و قارچ‌های گوناگون که سلول را دچار آپوپتوز می‌کنند و توسط سلول‌های دندریتیک بلعیده می‌شوند، ساخت گردند. با وجود این‌که IL-6 و IL-1 مراحل نخستین تمایز سلول‌های T_H17 را تحریک می‌کنند، اما ممکن است IL-23 برای تکثیر و پایداری نکتیز سلول‌های T_H17 مهم‌تر باشد. یک جنبه شگفت‌آور از تمایز سلول‌های T_H17 آن است که TGF-β که از بسیاری از انواع سلول‌ها ساخته می‌شو و سایتوکاینی ضدالتهابی است (بازگشت به فصل ۱۵)، تکامل سلول‌های پیش‌التهابی T_H17 را هنگامی که دیگر میانجی‌های التهابی، مانند IL-6 و IL-1 حضور دارند، تقویت می‌کند. تمایز سلول‌های T_H17 با IFN-γ و IL-4 مهار می‌شود، بنابراین پاسخ‌های قوی T_H1 و T_H2 تمایل دارند تا تکامل سلول‌های T_H17 را سرکوب کند.



شکل ۱۱-۱۰. تکامل سلول‌های T_H17. IL-1 و IL-6 از APC ها تولیدشده و TGF-β از سلول‌های گوناگونی تولید می‌شود که عوامل رونویسی RORγt و STAT3 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی به زیرگروه T_H17 را تحریک می‌کنند. IL-23 نیز در APC ها و به‌ویژه در پاسخ به قارچ‌ها ساخته می‌شود که سلول‌های T_H17 را تثبیت می‌کند. ممکن است TGF-β به‌صورت غیرمستقیم پاسخ‌های T_H17 را با سرکوب سلول‌های T_H1 و T_H2، تقویت کند. هر دوی این سلول‌های تمایز سلول‌های T_H17 را مهار می‌کنند (نشان داده شده است). IL-21 ساخته شده از سلول‌های T_H17، این پاسخ را تقویت می‌کند.

تکامل سلول‌های T_H17

تکامل سلول‌های T_H17 به عوامل رونویسی RORγt و STAT3 وابسته است (شکل ۱۱-۱۰). TGF-β و سایتوکاین‌های التهابی به‌طور عمده IL-6 و IL-1 با همکاری یکدیگر ساخت RORγt که یک عامل رونویسی از خانواده گیرنده اسید رتینوئیک می‌باشد را القا می‌کنند. RORγt یک پروتئین محدود به سلول T می‌باشد که توسط ژن RORC رمز می‌شود، بنابراین پروتئین آن را RORC نیز می‌نامند. سایتوکاین‌های التهابی به‌ویژه IL-6، عامل رونویسی STAT3 را فعال می‌کنند که با RORγt، پاسخ T_H17 را راه‌اندازی می‌کند.

به نظر می‌رسد سلول‌های T_H17 در بافت‌های مخاطی به‌ویژه مجاری گوارشی به میزان زیادی وجود داشته باشند، که گمان می‌رود محیط بافت ایجاد این زیرگروه را با فراهم آوردن غلظت‌های بالای موضعی TGF-γ و سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی، تحت تأثیر قرار دهد. این مشاهده هم‌چنین پیشنهاد می‌کند که ممکن است سلول‌های T_H17 در مبارزه با عفونت‌های روده‌ای و گسترش التهاب روده‌ای، اهمیت ویژه‌ای داشته باشند. تکامل سلول‌های T_H17 در مجرای گوارشی به جمعیت میکروبی موضعی وابسته است؛ بعضی باکتری‌های همسفره[1] از گونه‌های کلوستریدیوم از القاکننده‌های توانمند سلول‌های T_H17 می‌باشند.

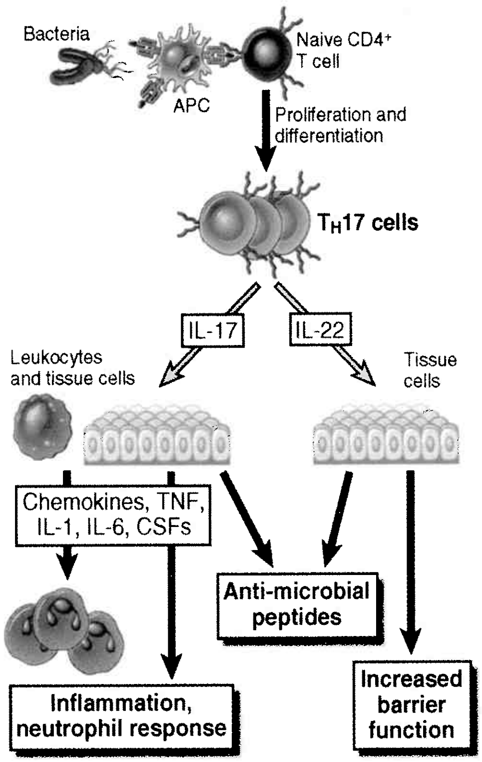
کارکردهای سلول‌های T_H17

سلول‌های T_H17 با فراخوانی لکوسیت‌ها به‌طور عمده نوتروفیل‌ها به جایگاه‌های عفونت با میکروب‌ها نبرد می‌کنند (شکل ۱۲-۱۰). به دلیل آن‌که نوتروفیل‌ها سازوکار دفاعی اصلی در مقابل باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها می‌باشند، بنابراین سلول‌های T_H17 نقش ویژه‌ای در دفاع در مقابل این عفونت‌ها ایفا می‌نمایند. بیش‌تر فعالیت‌های التهابی این سلول‌ها با T_H17 میانجی‌گری می‌شود، اما دیگر سایتوکاین‌های ساخته‌شده از این زیرگروه نیز ممکن است مشارکت داشته باشد.

اینترلوکین ـ هفده (IL-17)

اینترلوکین ـ هفده (IL-17) سایتوکاینی غیرمعمول است زیرا خود سایتوکاین و گیرنده آن شباهتی با دیگر

1. Commensal



شکل ۱۲-۱۰. کارکردهای سلول‌های T_H17. سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T_H17 به‌طور موضعی ترشح سایتوکاین‌های التهابی و تولید مواد ضدمیکروبی (دفنسین‌ها) را تحریک می‌کنند و سبب تقویت فعالیت سدهای پوششی (اپی‌تلیال) می‌شوند.

سایتوکاینهای شناخته شده و یا گیرنده‌ها آن‌ها ندارد. خانواده IL-17 شامل شش پروتئین است که از نظر ساختار شبیه به هم می‌باشند. در این خانواده IL-17A و IL-17F شباهت زیادی با هم دارند و به نظر می‌رسد که فعالیت‌های ایمنی شناختی بیش‌تر از طریق IL-17A صورت می‌گیرد. IL-17A و IL-17F به‌طور عمده از سلول‌های T_H17 تولید می‌شوند، در حالی که اعضای دیگر این خانواده از انواع مختلف سلول‌ها تولید می‌شوند. گیرنده‌های T_H17 چند زنجیره‌ای بوده و در طیف وسیعی از سلول‌های بارز می‌شوند. ساختار و سازوکارهای پیام‌دهی این گیرنده‌ها به خوبی مشخص نشده است. IL-17 پلی مهم بین ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول T و پاسخ التهابی حاد، که در فصل ۴ به‌عنوان واکنش‌های اصلی ایمنی ذاتی بحث شد، برقرار می‌کند. واژه **التهاب ایمنی** گه‌گاه برای این‌گونه واکنش‌های التهابی حاد نیرومند که ممکن است با پاسخ‌های سلول‌های T همراه باشند، به‌کار می‌رود. در بسیاری موارد این واکنش‌ها از آنچه که در ایمنی ذاتی به تنهایی دیده می‌شود، پر شاخ وبرگ‌تر می‌باشند.

- ***IL-17 واکنش‌های التهابی غنی از نوتروفیل را القا می‌کند.*** IL-17 تولید کموکاین‌ها و دیگر سایتوکاین‌ها (مانند TNF) که موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و تا اندازه کمتری، مونوسیت‌ها به محل فعال‌شدن سلول T می‌شوند را تحریک می‌نماید. این سایتوکاین‌ها با افزایش تولید G-CSF و گیرنده‌هایش می‌شود.
- ***IL-17 موجب تحریک تولید مواد ضدباکتری مانند دفنسین‌ها از انواع مختلفی از سلول‌ها می‌شود*** (بازگشت به فصل‌های ۴ و ۱۳).

دیگر سایتوکاین‌های T_H17

اینترلوکین - بیست و دو (IL-22) عضوی از خانواده سایتوکاین نوع II می‌باشد. این سایتوکاین از سلول‌های T فعال‌شده به‌ویژه سلول‌های T_H17، بعضی از سلول‌های NK و سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه ۳ ساخته می‌شود. هم‌چنین IL-22 در بافت‌های مخاطی، به‌ویژه در پوست و مجرای گوارشی ساخته می‌شود که در حفظ یکپارچگی اپی‌تلیوم‌ها به‌طور عمده با تقویت خاصیت سدکنندگی اپی‌تلیوم‌ها نقش دارد و نیز واکنش‌های ترمیمی را تحریک کرده و در نهایت موجب القای ساخت پپتیدهای ضدمیکروبی می‌گردد. IL-22 هم‌چنین با تحریک ساخت کموکاین‌ها در اپی‌تلیوم‌ها، تا حدودی در التهاب مشارکت می‌کند و بنابراین ممکن است در آسیب بافتی ناشی از بیماری‌های التهابی دخالت داشته باشد.

اینترلوکین - بیست و یک (IL-21) از سلول‌های $CD4^+$ فعال‌شده مانند سلول‌های T_H17 و سلول‌های کمکی T فولیکولی ساخته می‌شد که پیامدهای گسترده‌ای بر سلول‌های B، T و NK دارد. گیرنده IL-21 عضوی از خانواده گیرنده سایتوکاین نوع I است و شامل یک زنجیره متصل‌شونده به لیگاند و زیرواحد زنجیره گامای مشترک

(γ_c) مـی‌باشد. ایـن سـایتوکاین مسیـر انـتقال پـیبام JAK-STAT را فـعال مـی‌کند کـه در آن STAT3 نـقش بـرجسته‌ای دارد. یکـی از عـملکردهای مـهم IL-21، در پاسخ‌های آنتی‌بادی به‌ویژه واکنش‌هایی که در مراکز زایا رخ می‌دهد، می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). IL-21 برای تولید سـلول‌های T کـمکی فـولیکولی ضـروری مـی‌باشد. ایـن سایتوکاین از سـلول‌های کـمکی فـولیکولی (T_{FH}) تـولید گردیده و سلول‌های B را در مراکز زایـا تـحریک مـی‌کند. هم‌چنین مشخص شـده است کـه IL-21 مـوجب پـیشبرد تمایز سلول‌های T_H17، به‌ویژه در انسان شده که این امـر نوعی مسیر اتوکرین (اثر بر خود) تقویتی برای پـاسخ‌های T_H17 فراهم می‌آورد. برخی از دیگر فـعالیت‌های گـزارش شده IL-21 عبارتند از: افزایش تـمایز و فـعالیت اجـرایـی سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های NK.

نقش سلول‌های TH17 در دفاع میزبان

نـقش اسـاسی سـلول‌های T_H17، القـای واکـنش‌های التهابی غنی از نوتروفیل می‌باشد که این امر در تخریب بـاکـتری‌های خـارج سـلولی و قـارچ‌ها شـرکت دارد (بازگشت به شکل ۱۲-۱۰). نوتروفیل‌های فراخوانده‌شده، میکروب‌های خارج سلولی مانند قـارچ‌ها و بـاکـتری‌ها را بلعیده و از بین مـی‌برند. اهـمیت نـقش اخـیر سـلول‌های T_H17 با نوعی بیماری ارثی به نام سندرم جاب (سـندرم ایـوب یـا سـندرم افـزایش IgE) نشـان داده شـده است. مشخصه بیماری مزبور افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی جلدی و باکتریایی است که در اثر جهش در عامل رونویسی STAT3 ایجاد می‌گردد. این بیماران از آبسه‌های متعدد باکتریایی و قـارچـی پـوستی رنـج مـی‌برندو شـبیه شکنجه‌های ایوب پیامبر است کـه در انـجیل اشـاره شـده است. پاسخ‌های ناقص T_H17 هـم‌چنین بـا کـاندیدیازیس جلدی ـ مخاطی مزمن در ارتباط می‌باشند.

سلول‌های T_H1 و T_H17 با یکدیگر در حذف وابسته بـه بـیگانه‌خوارهـای میکروب‌ها در ایـمنی سـلولی، همکاری می‌کنند. پیش از کشـف زیـرگروه T_H17، گـمان مـی‌رفت کـه ایـمنی سـلولی در تـیررس سـلول‌های T_H1 می‌باشد که از آنالیز آزمایش‌های کلاسیک انجام گـرفته بـر روی طحال، بر این تکیه می‌شد. اما امروزه می‌دانیم که در بسیاری از عفونت‌ها، سـلول‌های T_H17 بـه احـتمال زیـاد مهم‌ترین سلول‌های T اجرایـی در فـراخـوانـی سـلول‌های بیگانه‌خوار (نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) به جایگاه عفونت می‌باشند. این فرآیند فراخوانـی سـلول‌ها بـا کـموکاین‌های ساخته شده از سلول‌های T و دیگر سلول‌های بافتی که در پاسخ به سایتوکاین‌های سلول T و نیز خـود مـیکروب‌ها، راه‌اندازی مـی‌شود. هـرگاه کـه بـیگانه‌خوارهـا بـه جـایگاه عفونت وارد شوند، ممکن است با سـلول‌های T_H1 بـرای بلعیدن و از بین بردن میکروب‌ها فعال شوند.

سلول‌های T_H17 با پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های التهابی همکاری دارند. اثبات شـده است کـه پـاسخ‌های T_H17 با بیماری پسوریازیس، بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و MS در ارتباط است. عواملی که از تکامل یـا کـارکرد سـلول‌های T_H17 جـلوگیری مـی‌کنند، در دست کارآزمایی بـالینی قـرار دارنـد و بـرای چـند نـمونه از ایـن بیماری‌های اقداماتی صـورت گـرفته است کـه در بـیماری پسـوریازیس اثـربشی خـیره‌کـننده‌ای داشـته است. ایـن آنتاگونیست‌ها در بیماری IBD و نـیز آرتـریت رومـاتوئید چندان کارآمد نبوده است، بنابراین نقش سلول‌های T_H17 در ایـن بـیماری‌ها، نـامشخص است. سـلول‌های T_H1 و T_H17 در ضایعات بیماری‌های التهابی گـوناگـون حـضور دارنـد و ارتـباط نسـبی آن‌هـا در گسـترش و پـیشبرد ایـن اختلالات، از موضوعات داغ حوزه پژوهش است.

کارکردهای زیرگروه‌های دیگر سلول T

افزون بـر سـلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$، جـمعیت‌های کوچکتری از سلول‌های T با ویژگی‌های جداگانه‌ای هستند و احتمال می‌رود کارکردهای خاصی در دفاع میزبان داشته بـاشند. شـناخته‌شده‌ترین زیـرگروه‌ها، سـلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NK می‌باشند. هـر دوی ایـن زیـرگروه‌ها دارای ویژگی‌های مشترکی هسـتند کـه آن‌هـا را از سـلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ جدا می‌سازد.

- سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NKT طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، بسیاری از آن‌هـا پـپتید نیستند و با مولکول‌های MHC کلاس I و II بر سطح APC ها عرضه نمی‌شوند.
- گـیرنده‌های آنـتی‌ژنی بسـیاری از سـلول‌های $T\gamma\delta$ و

سلول‌های NKT دارای تنوع محدودی می‌باشند، به‌طوری که به نظر می‌رسد هر دو نوع سلول برای شناسایی گروه کوچکی از میکروب‌ها تکامل یافته‌اند. به این دلیل اغلب گفته می‌شود این نوع سلول‌های T در نقش پلی میان ایمنی ذاتی می‌باشند.

- هر دو نوع سلول در بافت‌های اپی‌تلیال نظیر مجرای گوارشی به میزان فراوانی یافت می‌شوند.

به دلیل این ویژگی‌های غیرمعمول، سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NKT نقش‌های ویژه‌ای را در دفاع میزبان برعهده دارند که شبیه به نقش‌های سلول‌های لنفوئید ذاتی است (بازگشت به فصل ۴). کارکردهای مشترک آن‌ها ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- دفاع زودهنگام در برابر میکروب‌هایی که در اپی‌تلیوم‌ها با آن‌ها برخورد می‌شود، پیش از آنکه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شکل بگیرد.
- مراقبت ایمنی در برابر سلول‌های استرس دیده مانند سلول هایی که دچار آسیب DNA شده‌اند یا آلوده شده باشند و حذف این سلول‌ها.
- ساختن سایتوکاین‌هایی که بعدها پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

سلول‌های T گاما دلتا ($\gamma\delta$)

گیرنده آنتی‌ژن محدود به MHC لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$، هترودایمری است که از زنجیره‌های آلفا و بتا تشکیل می‌شود (بازگشت به فصل ۷). نوع دومی از گیرنده متشکل از هترودایمری از زنجیره‌های گاما و دلتا نیز وجود دارد که هومولوگ زنجیره‌های آلفا و بتا TCRهای موجود بر سطح لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌باشند. سلول‌های T دارای گیرنده TCR از نوع $\alpha\beta$ هستند. درصد سلول‌های T گاما دلتا در اعضا و بافت‌های مختلف بسیار متغیر است. اما به‌طور کلی کم‌تر از ۵ درصد سلول‌های T، این گیرنده را بروز می‌دهند. هترودایمر $\gamma\delta$، همانند هترودایمرهای $\alpha\beta$، با پروتئین‌های CD3 و زتا مرتبط می‌باشد و وقایع انتقال پیام القاشده با سلول‌های T آلفا بتا مشابه با سلول‌های T گاما دلتا است. اگرچه از نظر تئوری تنوع بالقوه TCR گاما دلتا از TCR آلفا بتا بیش‌تر است اما در واقعیت، فقط شمار محدودی از نواحی V زنجیره‌های گاما و دلتا بر سطح برخی از زیرگروه‌های این سلول‌ها بارز شده و هم‌چنین به مقدار اندک و یا هیچ تنوع اتصالی نیز وجود ندارد.

ممکن است جمعیت‌های گوناگونی از سلول‌های T گاما دلتا در زمان‌های متمایز در طی مراحل تکامل سلولی با نواحی V متفاوت، در بافت‌های مختلف جایگزین شوند و احتمال دارد چنین سلول‌هایی توانایی محدودی برای بازگردش در میان این بافت‌ها داشته باشند. در موش‌ها، بسیاری از سلول‌های $T\gamma\delta$ در پوست در اوایل زندگی حیوان ایجاد می‌شوند و نوعی TCR خاص بدون تغییرپذیری در ناحیه متغیر بروز می‌دهند، در حالی که بسیاری از سلول‌ها T گاما دلتای واژن، رحم و زبان، دیرتر پدید می‌آیند و نوع دیگری از TCR با ناحیه متغیر متفاوت دارند. تنوع محدود TCRهای گاما دلتا در بسیاری از بافت‌ها ممکن است بازتاب نامتغیر و ثابت‌بودن لیگاندهای این گیرنده‌ها باشد. ویژگی مهم سلول‌های $T\gamma\delta$، فراوانی آن‌ها در بافت‌های پوششی مختلف گونه‌های معین است. برای نمونه بیش از ۵۰٪ لنفوسیت‌های مخاط روده کوچک موش و جوجه‌ها که لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی نام دارند از نوع سلول‌های $T\gamma\delta$ هستند. در پوست موش بسیاری سلول‌های T درون اپی‌تلیالی گیرنده $\gamma\delta$ را بارز می‌کنند. چنین جمعیت سلولی انبوهی، در انسان مشاهده نشده است و فقط ۱۰٪ از سلول‌های T درون اپی‌تلیالی روده انسان، گیرنده $\gamma\delta$ را بروز می‌دهند. سلول‌های $T\gamma\delta$ پپتیدهای آنتی‌ژنی را به حالت محدود به MHC شناسایی نمی‌کنند. سلول‌های $T\gamma\delta$ در اعضای لنفوئید TCRهای متنوع‌تری نسبت به سلول‌های $T\gamma\delta$ مولکول‌های فسفوریله کوچک، آمین‌های آلکیل یا لیپیدها را که به‌طور معمول در مایکوباکتریوم‌ها و دیگر میکروب‌ها مشاهده می‌شوند، شناسایی می‌نمایند. این آنتی‌ژن‌ها با مولکول‌های شبه MHC کلاس I «غیرکلاسیک» عرضه می‌شوند. دیگر سلول‌های $T\gamma\delta$ آنتی‌ژن‌های پروتئینی یا غیرپروتئینی را که نیازی به پردازش و یا عرضه با نوع خاصی از APCها ندارند، شناسایی می‌کنند. بسیاری از سلول‌های $T\gamma\delta$ با پروتئین‌های شوک حرارتی میکروبی تحریک می‌شوند. نظریه کاربردی برای فعالیت و اختصاصی‌بودن سلول‌های

$T\gamma\delta$ آن است که آنها احتمال دارد آنتی‌ژن‌هایی را که به‌طور مداوم در سدهای پوششی بین میزبان و محیط بیرونی عرضه می‌شوند، مورد شناسایی قرار دهند.

تعدادی از فعالیت‌های زیستی منسوب به سلول‌های T $\gamma\delta$، ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول‌های آلوده می‌باشد؛ اما کارکرد این سلول‌ها به میزان اندکی شناخته شده است. گمان می‌رود این زیرگروه از سلول‌های T در شروع پاسخ‌های ایمنی به برخی از میکروب‌ها در سطوح پوششی، پیش از آن که سلول‌های $T\alpha\beta$ اختصاصی‌تر فراخوانده شوند، کارآمد باشند. اما موش‌های فاقد سلول‌های $T\gamma\delta$ که با روش حذف ژن رمزکننده، زنجیره‌های گاما دلتای سلول‌های T آن‌ها از بین رفته‌اند، به میزان کم دچار نقص ایمنی می‌شوند و یا دچار نمی‌شوند و فقط اندکی حساسیت آن‌ها به عفونت‌های درون سلولی باکتریایی افزایش می‌یابد. جالب توجه است که در بیماری التهابی پوستی پسوریازیس، IL-17 نقش آسیب‌زای مهمی را بازی می‌کند و در یک مدل موشی به نظر می‌رسد نخستین سلول‌های تولیدکننده IL-17 در ضایعات، سلول‌های $T\gamma\delta$ چه چیز را شناسایی می‌کنند یا چگونه در گسترش بیماری شرکت می‌کنند، ناشناخته است.

سلول‌های NKT

جمعیت کوچکی از سلول‌های T، شاخص‌هایی، مانند CD56، را بارز می‌نمایند که بر سطح سلول‌های NK موسوم می‌باشند. زنجیره‌های آلفای TCR بارز شده بر سطح سلول‌های NKT تنوع محدودی دارند و در انسان این سلول‌ها با ناحیه V رمزدهی شده با قطعه ژنی $V\alpha$-24-$J\alpha$18، با میزان اندک و یا بدون تنوع اتصالی مشخص می‌شوند. این زنجیره آلفا به یک یا سه زنجیره بتا متصل است. به‌دلیل تنوع محدود، این سلول‌ها را سلول‌های NKT نامتغیر[1] (iNKT) نیز می‌نامند. دیگر سلول‌های NKT، دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی به‌طور کامل متنوعی می‌باشند. TCR های شبه MHC کلاس I، به نام CD1، متصل هستند را شناسایی می‌نمایند. سلول‌های NKT شاخص‌های $T\alpha\beta$ را بارز نمی‌کنند ولی آنتی‌ژن‌های لیپیدی متصل به CD1 را شناسایی می‌نمایند. سلول‌های NKT و دیگر سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن لیپیدی، قادرند به سرعت سایتوکاین‌هایی مانند IL-4 و اینترفرون گاما را متعاقب فعال‌شدن، تولید نمایند و آن‌ها احتمال دارد در تولید آنتی‌بادی‌ها در مقابل آنتی‌ژن‌های لیپیدی برای سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای نقش کمکی داشته باشند. سلول‌های NKT میانجی پاسخ‌های ایمنی ذاتی برضد برخی از عوامل بیماری‌زا، مانند مایکوباکتریوم‌ها (دارای دیواره سلولی غنی از لیپید) می‌باشند و سلول‌های NKT ممکن است با ترشح سایتوکاین‌ها در تنظیم پاسخ‌های عمده ایمنی تطبیقی نقش داشته باشند. اگرچه نقش این سلول‌ها در ایمنی حفاظتی یا بیماری در انسان روشن نشده است.

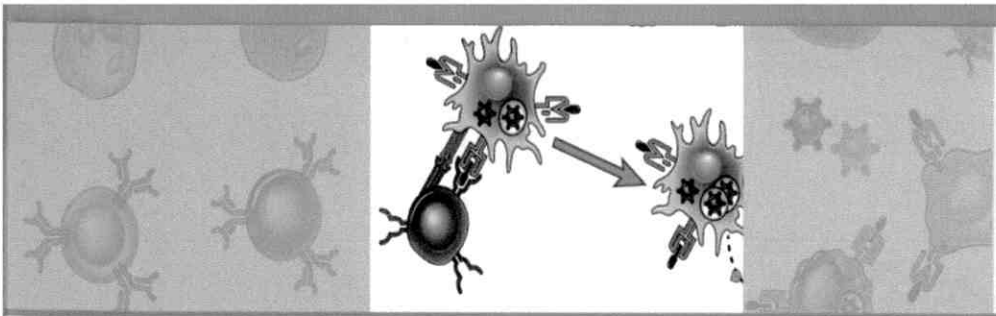
در این مبحث به کارکردهای سلول‌های $CD4^+$ T و بعضی از جمعیت‌های سلول T که کمتر شایع می‌باشند، اشاره شد. در فصل ۱۱، سلول‌های اجرایی رده $CD8^+$ را که نقش‌های اصلی آن‌ها دفاع در برابر عفونت‌های ویروسی می‌باشد، از پیشگاه دیده‌گانتان گذر خواهیم داد.

چکیده

- ایمنی با میانجی‌گری سلول (CMI)، پاسخ ایمنی تطبیقی بر ضد میکروب‌های درون سلول‌های میزبان است. لنفوسیت‌های T مسئول ایجاد این نوع ایمنی هستند و انتقال آن از فرد ایمن به فرد غیرایمن با انتقال سلول‌های T و ۹ آنتی‌بادی‌ها، امکان‌پذیر است.
- لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ ممکن است یا به سلول‌های T_H1 اجرایی اختصاصی تمایز یابند که IFN-γ ترشح می‌کنند و دفاع بر ضد میکروب‌های درون سلولی رامیانجی‌گری می‌کنند و یا به سلول‌های T_H2 تمایز یابند که IL-4 و IL-5 ترشح کرده و واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE، ائوزینوفیل /ماست سل را در برابر انگل‌ها به راه می‌اندازند و یا به سلول‌های T_H17 دگرگون می‌شوند که التهاب را تقویت کرده و دفاع بر ضد باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی را میانجی‌گری می‌کنند.

1. invariant NKT cells (iNKT)

- تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی، به زیرگروه‌های اجرایی با سایتوکاین‌های ساخته شده از APC‌ها، خود سلول‌های T و دیگر سلول‌ها القا می‌شود. پیشبرد تمایز به کمک عوامل رونویسی صورت می‌گیرد که بیان ژن سایتوکاین در سلول‌های T و تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌ها را تقویت می‌کنند و ممکن است در تعهد پایدار به یک زیرگروه نقش داشته باشند. هر زیرگروه سایتوکاین‌هایی را می‌سازد که تکامل همان زیرگروه را افزایش داده اما از تکامل دیگر زیرگروه‌ها جلوگیری می‌کند؛ بنابراین به افزایش جهت‌گیری (پلاریزه‌شدن) در پاسخ‌ها منجر می‌شود.
- سلول‌های $CD4^+$ T_H1 آنتی‌ژن‌های میکروب‌هایی را که بیگانه‌خوارها بلعیده‌اند، شناسایی نموده و آن‌ها را برای کشتن این میکروب‌ها فعال می‌نمایند. فعال‌شدن ماکروفاژها با سلول‌های T_H1 با میانجی‌گری IFN-γ و برهم‌کنش CD40L-CD40 صورت می‌گیرد. ماکروفاژهای فعال‌شده میکروب‌های بلعیده شده به درون فاگولیزوزوم را با اثر گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن و آنزیم‌ها (به نام فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ) نابود می‌کنند. ماکروفاژهای فعال‌شده هم‌چنین التهاب را تحریک می‌نمایند و سبب آسیب بافتی می‌شوند.
- سلول‌های $CD4^+$ T_H2 آنتی‌ژن‌های حاصل از کرم‌های انگلی و دیگر میکروب‌ها و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های محیطی مرتبط با آلرژی‌ها را شناسایی می‌نمایند. IL-4 از سلول‌های T_H2 ترشح می‌شود و موجب پیشبرد تعویض ایزوتایپ در سلول‌های B و تولید IgE می‌شوند. IgE کرم‌های انگلی را می‌پوشاند و هم‌چنین موجب تخلیه گرانول‌های ماستوسیت‌ها و ایجاد التهاب می‌گردد. IL-5 مترشحه از سلول‌های T_H2 فعال شده، ائوزینوفیل‌ها را برای رهاسازی محتویات گرانول‌هایشان، فعال می‌نماید. این امر موجب تخریب پوشش سخت کرم‌های انگلی می‌شود ولی عامل تخریب بافت‌های میزبان نیز می‌باشد. IL-4 و IL-13 با همدیگر اثر حفاظتی در سدهای اپی‌تلیالی (ایمنی مانعی) دارند و موجب القای شکل دیگری (آلترناتیو) از فعال‌شدن ماکروفاژها که واسطه ترمیم بافتی و فیبروز است، می‌شوند.
- سلول‌های $CD4^+$ T_H17 پاسخ‌های التهابی غنی از نوتروفیل را تحریک می‌نمایند. باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی را از بین می‌برند. سلول‌های T_H17 ممکن است نقش مهمی در تخریب بافت در بیماری‌های خودایمنی ایفا نمایند.
- هر دو سلول T_H1 و T_H17 در ایمنی سلولی شرکت می‌کنند که هر زیرگروه نقش‌های گوناگونی در ریشه‌کنی وابسته به بیگانه‌خواری عفونت بر عهده دارند.
- سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NKT جمعیت‌های کوچکی از لنفوسیت‌ها بوده که گیرنده آنتی‌ژنی با تنوع محدود را بارز می‌سازند و آنتی‌ژن‌های مختلف را بدون نیاز به عرضه شدن به همراه MHC شناسایی می‌کنند. این سلول‌ها سایتوکاین‌هایی را می‌سازند و احتمال دارد که در دفاع میزبان و بیماری‌های التهابی شرکت کنند.



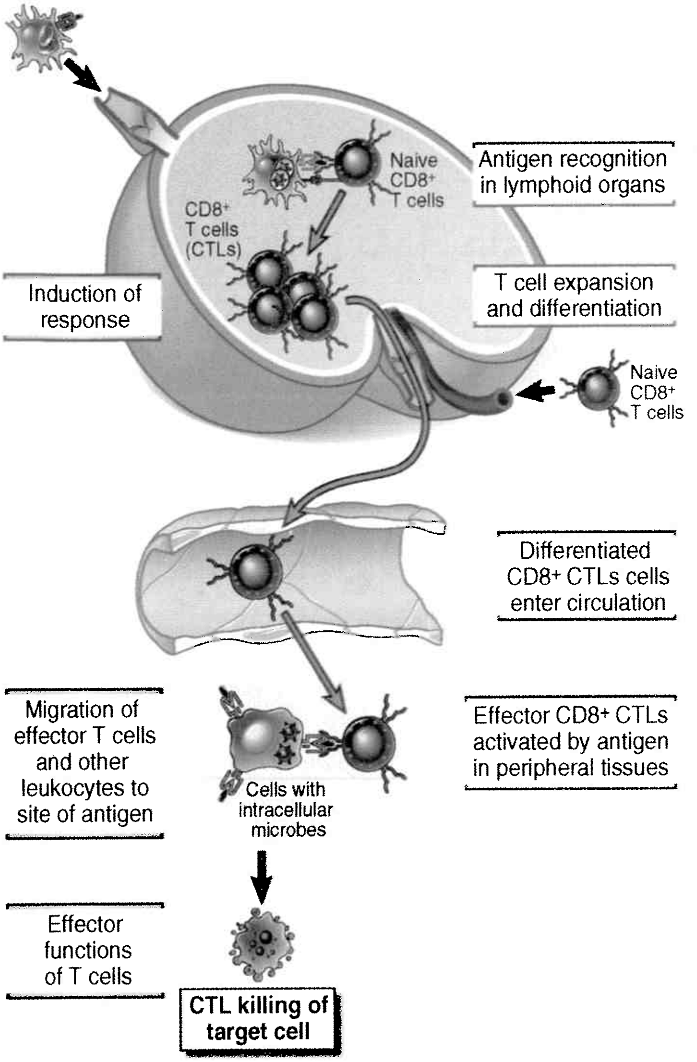
فصل

۱۱

تمایز و کارکردهای سلول‌های T اجرایی $CD8^+$

ویروس‌ها مولکول‌های سطحی گوناگونی را طی تکامل به دست آورده‌اند تا بتوانند به سلول‌های میزبان وارد شده و از ژنتیک سلول میزبان و ماشین پروتئین‌سازی آن جهت تکثیر و انتظار از یک سلول به سلول دیگر، بهره بگیرند. ویروس‌ها می‌توانند طیف گسترده‌ای از سلول‌ها را آلوده کرده و در آن‌ها زنده بمانند. اگر سلول آلوده، فاقد سازوکارهای میکروب‌کشی درونی نباشد و یا ویروس‌ها آزادانه درون سیتوزول قرار داشته باشند (جایی که از دسترس این سازوکارهای کشندگی دور می‌باشند)، نمی‌تواند ویروس‌ها را از بین ببرد. در این شرایط، تنها راه ریشه‌کنی عفونت شکل‌گرفته، کشتن سلول آلوده می‌باشد که باعث آزادشدن ویروس از پناهگاهش شده و با این راه توانایی‌اش را برای زنده‌ماندن و تکثیر، از دست می‌دهد. این کارکردهای سلول‌های کشنده در برابر ویروس‌هایی که درون‌سیتوزول قرار دارند با **لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$** میانجی‌گری می‌شود. این سلول‌های اجرایی از رده $CD8^+$ می‌باشند (بازگشت به شکل ۱B-۱۰). سایتوکاین‌های ساخته شده از سلول‌های T اجرایی $CD8^+$ نیز در حذف میکروب‌های درون‌سلولی متنوعی شرکت می‌کنند. افزون بر نقش آنها در دفاع بر ضد میکروب‌ها، دومین کارکرد مهم CTLهای $CD8^+$، ریشه‌کنی بسیاری از تومورها است. این سلول‌ها هم‌چنین نقش‌هایی حیاتی در رد حاد پیوند اعضای آلوگرافت، بازی می‌کنند.

در فصل ۶، ماهیت مجموعه‌های MHC/پپتید را که توسط سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی می‌شوند، بحث کردیم. هم‌چنین نخستین مراحل فعال‌شدن سلول‌های T را در فصل ۹ بحث کردیم که در آن بعضی از ویژگی‌های فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T را، مانند گسترش کلونی برجسته آن‌ها در پی فعال‌شدن با آنتی‌ژن و دیگر پیام‌ها، بازگو کردیم. تمایز سلول‌های $CD8^+$ مبتدی که فاقد توانایی کشتن می‌باشند، به سلول‌های CTL کاربردی، دارای چندین ویژگی خاص می‌باشد که بهتر است هر کدام را جداگانه بیان نمود. در این فصل، چگونگی به‌وجود آمدن سلول‌های CTL اجرایی کارآمد، چگونگی کشتن دیگر



شکل ۱-۱۱. چگونگی القا و مراحل اجرایی پاسخ‌های سلول‌های T $CD8^+$. القا پاسخ: سلول‌های T $CD8^+$، پپتیدهایی را که از آنتی ژن‌های پروتئینی مشتق شده‌اند و توسط سلول‌های دندریتیک اعضای لنفوئید عرضه شده‌اند، شناسایی می‌کنند. پس از تحریک، لنفوسیت‌های T تکثیر شده و به CTL ها (و سلول‌های خاطره) تمایز می‌یابند و به جریان خون راه می‌یابند. مهاجرت سلول‌های T اجرایی و دیگر لکوسیت‌ها به جایگاه آنتی‌ژن: سلول‌های T اجرایی به بافت‌هایی که در آن عفونت مستقر شده یا رشد تومور وجود دارد و یا رد پیوند صورت گرفته است، مهاجرت می‌کنند. کارکردهای اجرایی سلول‌های T: CTL های $CD8^+$ آنتی‌ژن را در بافت‌ها شناسایی کرده و هر آن کجا که آنتی‌ژن تولید شود را با کشتن آن سلول پاسخ می‌دهد.

سلول‌ها و سپس نقش‌های سلول‌های CTL در دفاع میزبان را توصیف خواهیم کرد.

تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک

فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی نیازمند شناسایی آنتی‌ژن و پیام‌های ثانویه است و مراحل پیشبرد آن بسیار شبیه به آن چیزی است که در دیگر پاسخ‌های سلول T رخ می‌دهد (شکل ۱-۱۱). اگرچه فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ به یک مسیر عرضه آنتی‌ژن با یک زیرگروه اختصاصی از سلول‌های دندریتیک وابسته است، اما ممکن است به کمک سلول‌های T $CD4^+$ نیز نیازمند باشد.

از تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به CTLهای اجرایی، ماشینی به‌وجود می‌آید که سلول‌های هدف را می‌کشد. سلول آلوده یا توموری که با CTL کشته می‌شود را به‌طور معمول، سلول هدف می‌نامند. سلول‌های $CD8^+$ مبتدی آنتی‌ژنی را شناسایی کرده اما برای به‌وجودآوردن گنجینه‌ای مناسب از سلول‌های T به منظور از بین بردن منبع آنتی‌ژن، نیازمند تکثیر و تمایز می‌باشند. درون سیتوپلاسم CTLهای تمایز یافته لیزوزوم‌های تغییریافته

متعددی وجود دارد (گرانول نامیده می‌شوند) که دارای پروتئین‌هایی مانند پرفوزین و گرانزیم‌ها می‌باشند که وظیفه آن‌ها کشتن دیگر سلول‌ها می‌باشد (پیش‌تر شرح داده شد). افزون بر این CTLهای تمایز یافته توانایی ترشح سایتوکاین‌ها، به‌طور عمده IFN-γ، را دارند که موجب فعال‌کردن بیگانه‌خوارها می‌شود.

رویدادهای مولکولی صورت‌گرفته در طی تمایز CTL، موجب رونویسی از ژن‌هایی می‌گردد که این مولکول‌های اجرایی را رمز می‌کنند. دو عامل رونویسی که برای پیشبرد بیان این ژن‌های جدید مورد نیاز می‌باشند عبارتند از: T-bet (که در ارتباط با تمایز سلول‌های T_H1 در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفت) و ائومزودرمین[1]، که از لحاظ ساختار با T-bet در ارتباط است. T-bet و ائومزودرمین در بروز بالای پرفورین، گرانزیم‌ها و برخی سایتوکاین‌ها به‌ویژه اینترفرون گاما با یکدیگر همکاری می‌کنند.

ماهیت آنتی‌ژن و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن برای فعال‌کردن لنفوسیت‌های $CD8^+$ T

فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی، مانند همه سلول‌های T مبتدی، با عرضه آنتی‌ژن با سلول‌های دندریتیک به بهترین شکل آغاز می‌شود. چنین نیازی، مشکلی را در شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T $CD8^+$ ایجاد می‌کند؛ ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلولی را مانند سلول‌هایی غیر از سلول‌های دندریتیک، آلوده کرده باشند یا آنتی‌ژن‌های توموری باشند، که آنها نیز از انواع گوناگون سلول‌ها مشتق شده باشند. مسیر آنتی‌ژن MHCI به سلول‌های $CD8^+$ T، نیازمند عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی موجود در سیتوزول سلول آلوده است که بدین‌منظور این پروتئین‌ها می‌توانند در پروتئازوم‌ها تجزیه شده و سپس با ناقل TAP به درون شبکه اندوپلاسمی راه یابند. پروتئین‌های یک ویروس که یک نوع سلول خاص مانند سلول‌های کبدی را آلوده می‌سازد، توانایی دسترسی به سیتوزول و پروتئازم‌های این سلول‌ها را دارد اما این سلول‌ها قادر نیستند مانند بیش‌تر سلول‌های APC رفتار کنند، زیرا همین سلول‌های APC با ویروس آلوده نشده‌اند و آنتی‌ژن ویروسی را به‌صورت درون‌زاد نمی‌سازند. همچنان که در فصل ۶ بحث شد، سیستم ایمنی با فرآیند عرضه متقاطع از پس این مشکل بر می‌آید. در این فرآیند، سلول‌های دندریتیک اختصاصی، سلول آلوده یا توموری و یا پروتئین‌های بروز یافته توسط این سلول‌ها را بلعیده و آنتی‌ژن‌های پروتئیی را به سیتوزول منتقل می‌کند و در نهایت آنتی‌ژن‌ها را برای راه‌یابی به مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس I و شناسایی توسط سلول‌های $CD8^+$ T، مورد پردازش قرار می‌دهد (بازگشت به شکل ۲۰-۶). تنها بعضی از زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک در عرضه متقاطع کارآمد می‌باشند و بنابراین این زیرگروه‌ها برای فعال‌کردن سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی، حیاتی می‌باشند. نتایج آزمایشات صورت گرفته برروی موش‌ها پیشنهاد می‌کنند که بیش‌تر APCهای کارآمد در عرضه متقاطع، سلول‌های دندریتیک بافت لنفوئید می‌باشند که اینتگرین CD103 را بروز می‌دهند (بازگشت به فصل ۶). معادل سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده متقاطع در بافت‌های انسانی، سطوح بالایی از CD141 را که به‌عنوان BDCA-3 نیز شناخته می شود، بروز می‌دهند. افزون بر این، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز ممکن است پروتئین‌های آزاد مشتق از ویروس را از خون گرفته و به سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی موجود در طحال عرضه متقاطع کنند.

افزون بر عرضه آنتی‌ژن‌ها به شکل مجموعه‌ای پپتید / MHC احتمال دارد سلول‌های دندریتیک محرک‌های کمکی را از راه B7 یا دیگر مولکول‌ها، فراهم آورند (بازگشت به فصل ۹).

نقش سلول‌های T کمکی

فعال‌شدن کامل سلول‌های $CD8^+$ T و تمایز آن‌ها به CTLها و سلول‌های T خاطره کارآمد ممکن است نیازمند حضور سلول‌های کمکی $CD4^+$ T باشد. به‌عبارت دیگر، سلول‌های T کمکی می‌توانند دومین پیام‌ها برای سلول‌های $CD8^+$ T فراهم کنند. سلول‌های T کمکی با آنتی‌ژن عرضه‌شده در سطح مولکول‌های MHC کلاس II و کمک محرک‌های B7 بارزشده در سطح سلول‌های دندریتیک، فعال می‌شوند.

---

1. eomesodermin

بسته به نوع آنتی‌ژنی که با آن برخورد می‌شود، ممکن است نیاز به سلول‌های T کمکی فرق کند. در شرایط یک پاسخ ایمنی ذاتی قوی به یک میکروب یا هنگامی که APCها به‌طور مستقیم به میکروب آلوده شده باشند، ممکن است کمک سلول $CD4^+$ T چندان مهم نباشد. سلول‌های T کمکی $CD4^+$ ممکن است برای پاسخ به عفونت‌های ویروسی نهفته، پیوند عضو و یا تومورها مورد نیاز باشد که تمام آن‌ها تمایل دارند واکنش‌های ایمنی ذاتی به نسبت ضعیفی را برانگیزند. اهمیت متغیر سلول‌های T $CD4^+$ در تکامل پاسخ‌های CTL، با مطالعات موشی فاقد سلول‌های T کمکی مورد بررسی قرار گرفته است. در این موش‌ها بعضی از عفونت‌های ویروس در ایجاد CTLهای کارآمد یا سلول‌های خاطره $CD8^+$ ناتوان هستند و نمی‌توانند ویروس‌ها را ریشه‌کن کنند. در حالی که دیگر ویروس‌ها به‌خوبی پاسخ‌های CTL کارآمدی را تحریک می‌کنند. فقدان کارکرد سلول‌های T کمکی $CD4^+$، توضیحی پذیرفته شده برای نقایص در ایجاد سلول‌های CTL دیده شده در افراد مبتلا به ایدز می‌باشد که این ویروس فقط سلول‌های $CD4^+$ T را آلوده کرده و حذف می‌کند. هم‌چنین مدارکی در دست است که سلول‌های T کمکی $CD4^+$ برای ایجاد سلول‌های T خاطره‌ای مهم‌تر از تمایز سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی به CTLهای اجرایی می‌باشند.

سلول‌های T کمکی ممکن است فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T را با چندین سازوکار تقویت کنند (شکل ۲-۱۱).

- سلول‌های T کمکی ممکن است سایتوکاین‌هایی را ترشح کنند که تمایز سلول‌های $CD8^+$ T را تحریک کنند. ماهیت این سایتوکاین‌ها در بخش پیش رو به بحث گذارده می‌شود.
- سلول‌های T کمکی فعال‌شده لیگاند CD40 (CD40L) را بروز می‌دهند که ممکن است با CD40 موجود در سطح سلول‌های دندریتیک دارای بار آنتی‌ژنی اتصال برقرار کند. این برهم‌کنش APCها را برای این‌که در تحریک تمایز سلول‌های $CD8^+$ T کارآمدتر شوند که منظور القای بروز کمک محرک‌ها می‌باشد، فعال می‌کند. این فرآیند اجازه‌دادن[1] به APCها نامیده شده است.

نقش سایتوکاین‌ها

چندین سایتوکاین در تمایز سلول‌های $CD8^+$ T و حفظ سلول‌های اجرایی و خاطره‌ای این رده، مشارکت دارند.

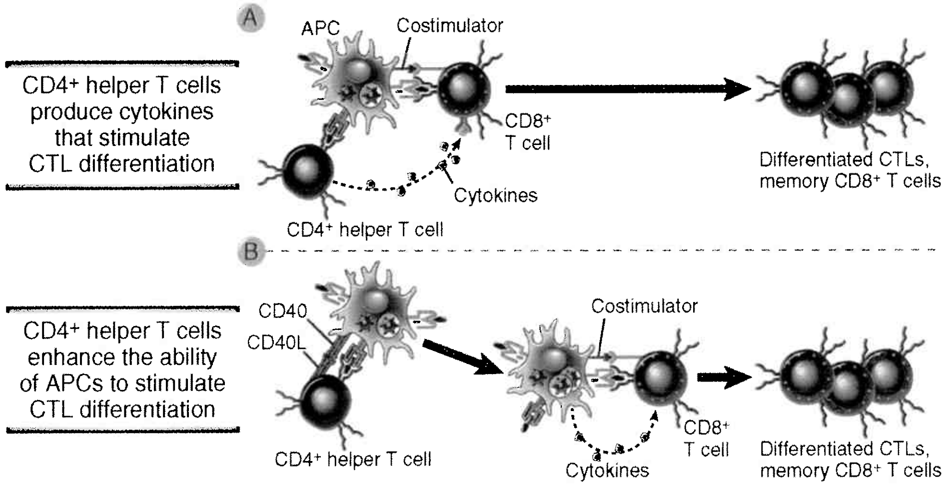
- IL-2 تکثیر و تمایز سلول‌های $CD8^+$ T را به سلول‌های CTL و خاطره تقویت می‌کند. سلول‌های $CD8^+$ زنجیره‌های β و γ مربوط به گیرنده IL-2 را بروز داده و ممکن است سطوح بالایی از زنجیره α را پس از فعال شدن بروز دهند (بازگشت به فصل ۹).
- IL-2 و IFNهای نوع I نشان داده شده است که هر دوی این سایتوکاین‌ها تمایز سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی را به CTLهای اجرایی، تحریک می‌کنند. این سایتوکاین‌ها ممکن است در طی پاسخ ایمنی ذاتی به ویروس‌ها و بعضی از باکتری‌ها، از جمعیت‌های گوناگون سلول‌های دندریتیک ساخته شوند. به یاد داریم که همین سایتوکاین‌ها در تمایز سلول‌های T $CD4^+$ به سلول‌های T_H1 نیز دخالت دارند. این شباهت ممکن است این حقیقت را بازتاب دهد که تکامل هردو جمعیت اجرایی T_H1 و CTL به عوامل رونویسی مشابهی مانند T-bet (برای هر دو) و ائومزودرمین مرتبط با آن (برای CTLها)، وابسته است.
- IL-15 برای بقای سلول‌های خاطره $CD8^+$ مهم می‌باشد. IL-15 ممکن است در بسیاری از انواع سلول‌ها مانند سلول‌های دندریتیک ساخته شوند. موش‌ها فاقد IL-15 کاهش چشمگیری در سلول‌های $CD8^+$ T خاطره از خود نشان می‌دهند.
- IL-21: از سلول‌های $CD4^+$ T فعال شده ترشح می‌شود و نشان داده شده است که نقشی در القای خاطره سلول‌های $CD8^+$ T داشته و از خستگی سلول $CD8^+$ T جلوگیری می‌کند (در ادامه همین بحث بحث می‌شود).

مهار پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T: اصل خستگی[2] سلول T

در بعضی از عفونت‌های ویروسی مزمن، پاسخ‌های سلول‌های $CD8^+$ T ممکن است آغاز شده اما اندک

---

1. Licensing
2. Exhaustion



شکل ۲-۱۱. نقش سلول‌های T کمکی در تمایز لنفوسیت‌های $CD4^+$. سلول‌های T کمکی $CD4^+$ تکامل CTLها و سلول‌های خاطره $CD8^+$ را با ترشح سایتوکاین‌هایی که به صورت مستقیم به سلول‌های $CD8^+$ اثر می‌کنند، تقویت می‌کنند **(A)**. هم‌چنین سلول‌های T $CD4^+$ با فعال‌کردن APCها، آن‌ها را برای تحریک تمایز سلول‌های T $CD8^+$، کارآمدتر می‌کنند **(B)**.

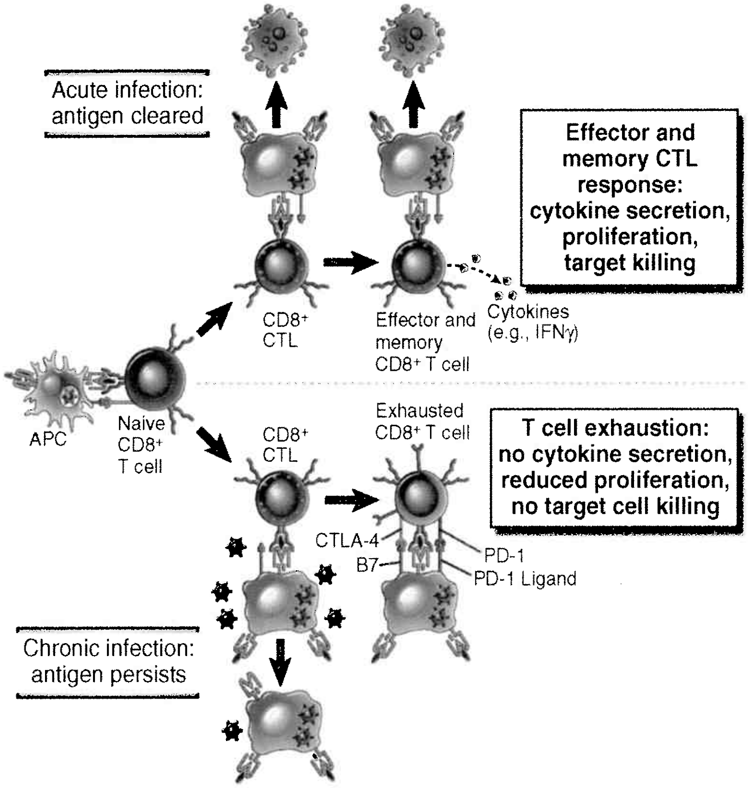
اندک فروکش کنند؛ این پدیده را خستگی می‌نامند (شکل ۳-۱۱). واژه خستگی برای نشان دادن این امر به‌کار رفته است که پاسخ اجرایی با این‌که گسترش می‌یابد اما به‌طور فعالی خاموش می‌گردد (برخلاف تحمل، هنگامی که اتفاق می‌افتد به‌طور معمول تکامل سلول‌های اجرایی، با شکست مواجه می‌شود). این پدیده خستگی برای نخستین‌بار در یک عفونت ویروسی مزمن در موش‌ها شرح داده شد و نشانی از حضور بلندمدت و پایدار ویروس بود. سلول‌های T $CD8^+$ خسته، تغییرات کارکردی و فنوتیپی بی‌شماری را از خود نشان می‌دهند که عبارتند از: کاهش تولید IFN-γ و افزایش بروز چندین گیرنده مهاری به‌ویژه PD-1 (بازگشت به فصل ۹). یک سازوکار مهم در پایان بخشیدن به پاسخ، پیام‌های مهاری PD-1 می‌باشد که فعال‌شدن CTLها را مهار می‌کند. همین پدیده خستگی سلول T ناشی از PD-1 ممکن است در مزمن شدن بعضی از عفونت‌های ویروسی در انسان‌ها، مانند HIV، ویروس هپاتیت C (بازگشت به فصل ۱۸). آنتی‌بادی‌هایی که PD-1 را مهار می‌کنند در ایمونوتراپی تومورها کارآمد هستند و در حال آزمایش بر روی عفونت‌های ویروسی مزمن می‌باشند. خستگی، ممکن است به‌عنوان راهکاری برای کاهش دادن آسیب‌های بافتی حاصل از عفونت ویروس مزمن، تکامل یافته باشد.

کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$

CTLهای $CD8^+$، میکروب‌های درون سلولی را به‌طور عمده با کشتن سلول‌های آلوده، حذف می‌کنند (شکل 1B-۱۰). افزون بر کشتن مستقیم سلول آلوده، سلول‌های T $CD8^+$ می‌توانند IFN-γ ترشح کرده و بنابراین با فعال‌کردن ماکروفاژها از راه کلاسیک در دفاع میزبان و واکنش‌های ازدیاد حساسیت، شرکت کنند. در اینجا سازوکارهایی را مورد بررسی قرار می‌دهیم که به کمک آن‌ها، CTLهای تمایز یافته، سلول‌هایی را که پناهگاه میکروب‌ها شده‌اند، می‌کشند.

سازوکارهای سایتوتوکسیسیتی (سلول‌کشی) با میانجی‌گری‌های سلول CTL

کشتن سلول هدف با میانجی‌گری CTL، درگرو شناسایی اختصاصی سلول‌های هدف و تحویل پروتئین‌هایی می‌باشد که مرگ سلولی را القا می‌کنند.



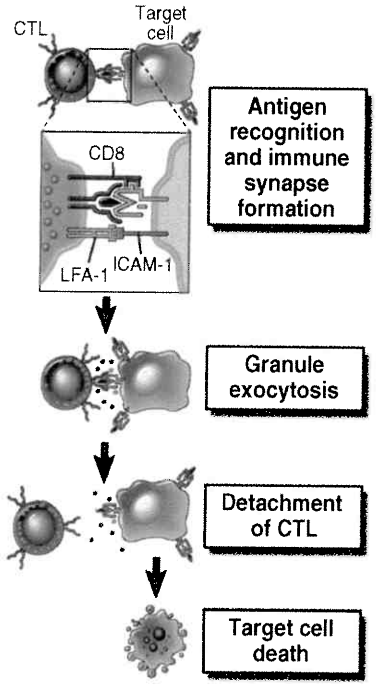
شکل ۳-۱۱. خستگی سلول T. در عفونت‌های حاد، سلول‌های $CD8^+$ T به CTLهای تمایز می‌یابند که سلول‌های آلوده را حذف می‌کنند. در حالت‌هایی که برخورد پی‌درپی یا مزمن با یک آنتی‌ژن رخ می‌دهد، پاسخ سلول‌های $CD8^+$ T با بروز و به‌کارگیری PD-1 و دیگر گیرنده‌های مهاری، سرکوب می‌گردد.

سلول‌های CTL تنها سلول‌های هدف را می‌کشند که همان آنتی‌ژنی را که برای نخستین‌بار موجب تکثیر و تمایز سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی با آن شده بود، در کنار مولکول‌های MHCI عرضه می‌کنند و سلول‌های غیرآلوده کناری را که آنتی‌ژن مورد نظر را بروز نمی‌دهند، نمی‌کشند. در حقیقت، حتی خود سلول‌های CTL در طی کشتن اهداف بروزدهنده آنتی‌ژن، آسیبی نمی‌بینند. این اختصاصیت در کارکرد جرایی CTL تضمین می‌کند که سلول‌های طبیعی توسط سلول‌های CTL واکنش‌دهنده با سلول‌های آلوده، آسیب نمی‌بینند. فرآیند کشتن بسیار اختصاصی صورت می‌گرد زیرا تماس نزدیکی که سیناپس نیز نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۷)، جایگاه تماس CTL با سلول هدف بروزدهنده آنتی‌ژن شکل می‌گیرد و مولکول‌هایی که در حقیقت فرآیند کشتن را انجام می‌دهند به درون سیناپس ترشح می‌شوند و نمی‌توانند به سمت دیگر سلول‌های پیرامون، انتشار یابند.

این فرآیند کشتن سلول‌های هدف که با CTLها میانجی‌گری می‌شود شامل شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن CTLها، تحویل ضربه کشنده که سلول‌های هدف را می‌کشد و جداشدن CTLها می‌باشد (شکل ۴-۱۱). هر کدام از این مراحل با برهم‌کنش‌های مولکولی ویژه‌ای کنترل می‌شوند.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول‌های CTL

سلول CTL با استفاده از گیرنده آنتی‌ژنی خود، کمک گیرنده (CD8) و مولکول‌های چسبان به سلول هدف

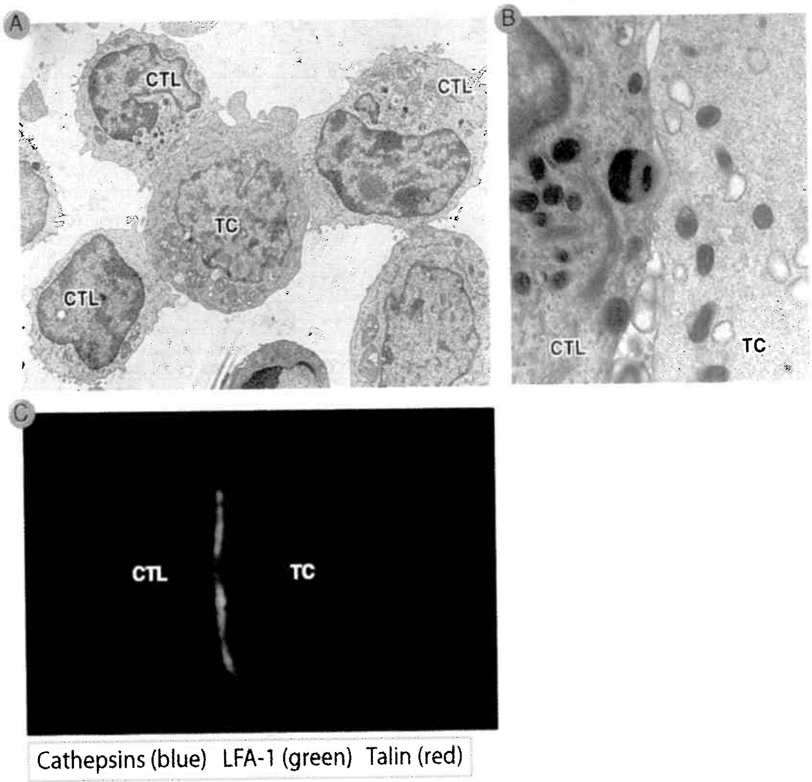


شکل ۴-۱۱. مراحل کشتن سلول‌های هدف با میانجی‌گری سلول‌های T سلول‌کش (CTLs). هر سلول CTL، سلول‌های هدفی راکه آنتی‌ژنی را عرضه می‌کنند شناسایی نموده و فعال می‌شوند. نتیجه فعال‌شدن آزادسازی محتوای گرانول‌ها از CTL به فضای تماس با سلول هدف (سیناپس ایمونولوژیک) است. این مواد ضربه کشنده را به سلول هدف وارد می‌کنند و احتمال دارد پس از آن CTL جداشده و به سلول هدف دیگری متصل شود. پیوندگاه (سیناپس) بین سلول CTL و سلول هدف آن و فعال‌شدن به برهم‌کنش مولکول‌های کمکی (LFA-1 و CD8 از سلول CTL با لیگاندهای اختصاصی آن در سطح سلول هدف نیاز دارد (در شکل نشان داده نشده است).

چسبیده و با آن واکنش می‌دهد. به منظور شناسایی هر چه کارآمدتر سلول‌های CTL، سلول‌های هدف باید مولکول‌های MHC کلاس I را در ترکیب با پپتید (این مجموعه به‌عنوان لیگاندی برای گیرنده سلول T (TCR) می‌باشد و نیز به کمک محرک CD8 متصل می‌شود) بروز داده و نیز مولکول چسبندگی درون سلولی -۱ (ICAM-1 که لیگاند اصلی برای اینتگرین LFA-1 می‌باشد) را بروز دهند. سلول‌های CTL و سلول‌های هدفشان ارتباطات محکمی را شکل می‌دهند (شکل ۵-۱۱). این سیناپس ایمنی (بازگشت به فصل ۷) که بین دو سلول مزبور شکل گرفته با یک حلقه نزدیک بین CTL و سلول هدف (که با اتصال LFA-1 به ICAM-1 میانجی‌گری می‌شود) و یک شکاف به هم پیوسته یا فضای درون حلقه، مشخص می‌شود. نواحی جداگانه غشای CTL را می‌توان درون حلقه و با کمک میکروسکوپ ایمونوفلورسانس مشاهده کرد که شامل لکه پیام‌رسانی[1] (که خود متشکل از TCR، PKC-θ و LCK می‌باشد) و نیز دمین ترشحی (که به نظر می‌رسد به‌عنوان شکافی در یک طرف لکه پیام‌رسانی باشد) می‌باشد. پیامد این برهم‌کنش، آغاز پیام‌های بیوشیمیایی است که CTLها را فعال می‌کند و در واقع همان پیام‌هایی می‌باشند که برای فعال کردن سلول‌های T کمکی ضروری می‌باشند. سلول‌های دندریتیک، سایتوکاین‌ها و کمک محرک‌هایی را فراهم می‌کنند که برای تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به CTL مورد نیاز می‌باشند اما برای راه‌اندازی کارکردهای اجرایی CTLها، ضروری نمی‌باشند (برای نمونه کشتن سلول هدف). بنابراین هرگاه که سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی یک آنتی‌ژ به‌طور کامل به CTLهای اجرایی تمایز یافته، می‌توانند هر سلول هسته‌داری که آن آنتی‌ژن را بروز می‌دهند، از بین ببرند.

افزون بر TCR، لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ گیرنده‌های دیگری راکه بر سطح سلول‌های NK نیز حضور دارند، بارز می‌کنند. این گیرنده‌ها در هر دو روند تنظیم و فعال‌شدن CTLها نقش دارند. برخی از این گیرنده‌ها متعلق به خانواده گیرنده کشندگی ایمونوگلوبولینی (KIR)، که در فصل چهارم بیان شده‌اند، می‌باشند. این گیرنده‌ها مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های هدف را شناسایی می‌کنند، ولی برای مجموعه پپتید ـ MHC اختصاصی نیستند. این KIRها پیام‌های مهاری را انتقال می‌دهند که در پیشگیری از کشته‌شدن سلول‌های طبیعی با CTL نقش دارند. افزون بر این، CTLها گیرنده NKG_2D را که در فصل چهارم بیان شده است، بارز می‌کنند. این گیرنده مولکول‌های شبه MHC کلاس I یعنی MIC-A،

1. Signalling patch



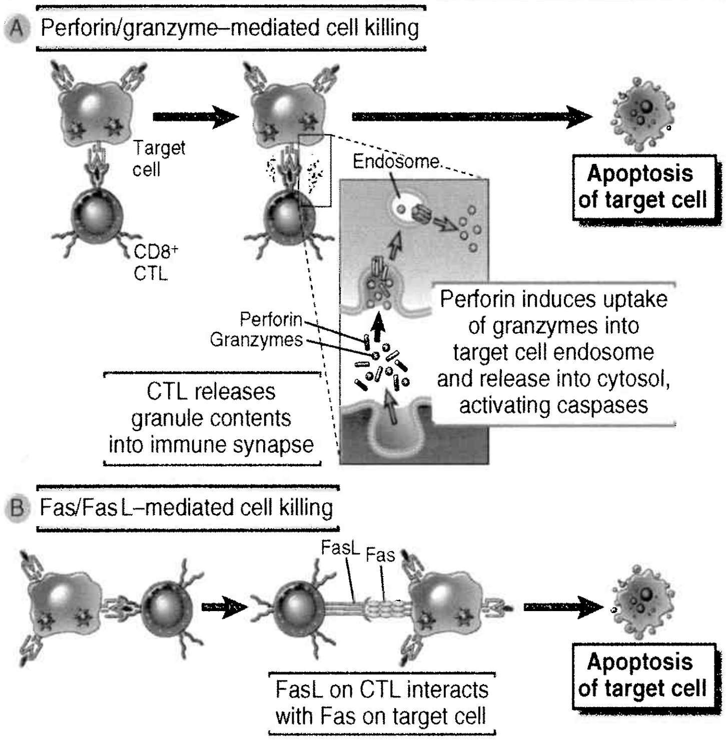
شکل ۵-۱۱. ایجاد ارتباطات بین سلول‌های CTL و سلول هدف. A. تصویر میکروسکوپ الکترونی سه سلول CTL از رده سلولی کلون‌شده که اختصاصی برای مولکول MHC HLA-A2 انسان هستند که به سلول هدف عرضه‌کننده HLA-A2 پس از یک دقیقه از مخلوط کردن آن‌ها با هم متصل می‌شوند. به سلول CTL در سمت بالا (چپ) توجه شود. گرانول‌ها به سمت سلول هدف در حرکت هستند. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از نقطه تماس غشای سلول CTL (چپ) و سلول هدف (راست) که دو گرانول آن نزدیک به منطقه پیوندگاه (سیناپس) هستند. چندین میتوکندری نیز مشاهده می‌شود. **C.** تصویر میکروسکوپ کونفوکال[1] از سیناپس ایمنی بین CTL (چپ) و سلول هدف راست) که با آنتی‌بادی‌های ضد کاتپسین (آبی)، LFA-1 (سبز) و تالین از پروتئین‌های اسکلت سلولی (قرمز) رنگ‌آمیزی شده است. تصویر محل گرانول‌های ترشحی در مرکز، جای مولکول چسبان LFA-1 به‌طور محیطی و پروتئین اسکلت سلولی تالین را نشان می‌دهد.

MIC-B و ULBP را که در سطح سلول‌های استرس‌دیده (آلوده یا تغییر شکل یافته) بارز می‌شوند، شناسایی می‌کند. NKG2D ممکن است در ایجاد پیام‌هایی نقش داشته باشد که همراه با شناسایی آنتی‌ژن با TCR، موجب افزایش فعالیت کشندگی گردد.

کشتن سلول‌های هدف با کمک CTLها

چند دقیقه پس از آنکه گیرنده آنتی‌ژنی CTL آنتی‌ژن خود را بر سطح سلول هدف شناسایی نمود. در سلول هدف تغییراتی ایجاد خواهد شد که موجب مرگ آن در اثر آپوپتوز می‌شود. مرگ سلول هدف پس از ۲ تا ۶ ساعت روی می‌دهد و حتی پس از جداشدن CTL نیز ادامه می‌یابد. بنابراین CTL ضربه‌ای کشنده[2] به سلول هدف وارد می‌کند که موجب مرگ آن می‌شود. سازوکار اصلی

1. Confocal
2. Lethal hit



شکل ۶-۱۱. سازوکارهای کشتن سلول‌های هدف با میانجی‌گری CTL. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) با دو سازوکار اصلی سلول‌های هدف را تخریب می‌کند. **A.** مجموعه پرفورین و گرآنزیم از CTL با روند اگزوسیتوز گرانول آزاد می‌شوند و وارد سلول‌های هدف می‌شوند. گرآنزیم با سازوکار وابسته به پرفورین به سیتوپلاسم سلول هدف وارد می‌شود و آپوپتوز را القا می‌کند. **B.** لیگاند Fas (FasL) در سطح سلول CTL به مولکول Fas در غشای سلول‌های هدف متصل می‌شود و آپوپتوز را القا می‌کند.

کشتن سلول هدف با میانجی‌گری CTL، رهاشدن پروتئین‌های سلول‌کش از گرانول‌های سیتوپلاسمی (هم‌چنین به نام لیزوزوم‌های ترشحی[1] نیز خوانده می‌شوند) در سطح سلول هدف می‌باشد. این امر موجب آغاز مرگ برنامه‌ریزی شده سلول هدف می‌گردد (شکل ۶-۱۱). همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، شناسایی سلول هدف با CTL منجر به فعال‌شدن CTL می‌گردد که این امر سبب القای بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود، بدین شکل که میکروتوبول‌هایی که در مرکز CTL قرار دارند به ناحیه سیتوپلاسمی نزدیک محل تماس با سلول‌های هدف حرکت می‌نمایند. گرانول‌های سیتوپلاسمی CTL در امتداد میکروتوبول‌ها انتقال یافته و در ناحیه سیناپس متمرکز می‌گردند. گرانول‌ها سپس با غشای پلاسمایی در دمین ترشحی ادغام می‌شوند. پیامد ادغام غشا، اگزوسیتوز محتویات گرانول CTL به‌داخل فضایی محدود در میان حلقه سیناپسی، بین غشای پلاسمایی CTL و سلول هدف، می‌باشد.

گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (و نیز سلول‌های NK) حاوی پروتئین‌های سلول‌کشی مانند گرانزیم‌ها[2] و پرفورین[3] می‌باشند. گرآنزیم‌های A، B و C، سرین پروتئازهایی هستند که دارای یک توالی مشترک His-Asp-Ser در دمین‌های کاتالیزکنندگی خود می‌باشند. گرآنزیم B پروتئین‌ها را پس از بنیان‌های آسپارتات می‌شکند و نشان داده شده است که بدون شک برای خاصیت

1. Secretory lysosomes 2. Granzymes
3. Perforin

سلول‌کشی CTL در محیط بدن زنده (in vivo)، مورد نیاز می‌باشد. گرآنزیم B، کاسپازهایی را که موجب مرگ سلول می‌شوند، فعال می‌کنند (کاسپارهای اجرایی). پرفورین یک مولکول نفوذکننده در غشا که هومولوگ پروتئین C9 کمپلمان است. گرانول‌ها همچنین شامل نوعی پروتئوگلیکان، سولفاته به نام سرگلایسین[1] می‌باشند که در هم‌آوری مجموعه‌ای شامل گرآنزیم‌ها و پرفورین نقش دارد. کارکرد اصلی پرفورین تسهیل ورود گرآنزیم‌ها به‌داخل سیتوزول سلول هدف می‌باشد، اما چگونگی انجام این عمل تاکنون به‌خوبی شناخته نشده است. پرفورین می‌تواند، پلیمریزه‌شده و سوراخ‌هایی در غشاء سلول هدف ایجاد کند که از طریق آن‌ها گرآنزیم‌ها وارد شوند. اما ممکن است این سوراخ‌ها اندازه مناسبی برای اجازه راه‌یابی گرآنزیم نداشته باشد. بر طبق مدل کنونی، مجموعه‌های گرآنزیم B، پرفورین و سرگلایسین از CTL بر سطح سلول هدف رها می‌شوند که این عوامل از راه اندوسیتوز با میانجی گیرنده توسط اندوزوم‌ها به درون سلول هدف می‌رند. سپس ممکن است پرفورین، بر سطح غشای اندوزومی اثر کرده و سبب تسهیل رهاشدن گرآنزیم‌ها به‌داخل سیتوپلاسم سلول هدف شود. هرگاه در سیتوپلاسم، گرآنزیم‌ها سوبستراهای مختلفی شامل کاسپازها[2] را بشکنند موجب آغاز مرگ سلول در اثر آپوپتوز می‌شوند. برای نمونه، گرآنزیم B، کاسپاز ـ ۳ و عضوی از خانواده Bcl-2 به نام Bid را فعال می‌کند این امر موجب فعال‌شدن مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود (بازگشت به شکل ۸–۱۵). پروتئین دیگری در گرانول‌های CTL انسان (و سلول NK)به نام گرانولیزین[3]، یافت می‌شود که قادر به تغییر نفوذپذیری غشاهای سلول هدف و میکروب می‌باشد، اما اهمیت آن در از بین بردن سلول با اثر CTLها به اثبات نرسیده است.

لنفوسیت‌های T سلول‌کش (سایتوتوکسیک) نیز سازوکار غیروابسته به گرانول برای کشتن سلول‌ها دارند که در نتیجه برهم‌کنش بین مولکول‌های غشایی سطح CTLها و سلول‌های هدف اعمال می‌شود. سلول‌های CTL پس از فعال‌شدن، پروتئین غشایی با نام لیگاند Fas (FasL) را بروز می‌دهند که به گیرنده مرگ Fas، که سلول‌های بسیاری آن را بروز می‌دهند، متصل می‌گردد. این برهم‌کنش نیز منجر به فعال‌شدن کاسپازها و در نتیجه مرگ سلول‌های هدفی که Fas را بروز می‌دهند، می‌گردد (بازگشت به شکل ۸–۱۵). پژوهش‌ها بر روی موش‌های حذف ژن شده فاقد پرفورین، گرآنزیم B یا FasL نشان می‌دهند که گرانول‌های پروتئینی میانجی‌های اصلی فعالیت تخریب سلولی با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ می‌باشند.

بعضی از سلول‌های $CD4^+$ T که اغلب به‌دنبال عفونت‌های ویروس، در روده یافت می‌شوند، پرفورین و گرآنزیم‌ها را بیان می‌کنند و نیز می‌توانند سلول‌های هدف را از بین ببرند (که البته باید پپتیدها را برای شناسایی سلول‌های $CD4^+$ T، در کنار مولکول‌های MHC II عرضه کنند).

پس از ایجاد ضربه کشنده، CTL از سلول هدف جدا می‌شود. این جداشدن اغلب حتی پیش از شروع مرگ سلول هدف روی می‌دهد. طی تخریب سلول هدف، خود لنفوسیت T سلول‌کش آسیب نمی‌بیند، زیرا در جریان اگزوسیتوز گرانول‌ها، محتویات آن‌ها به سوی سلول هدف حرکت می‌کنند و به دور از سلول T رها می‌شوند. افزون بر این، گرانول‌های CTL محتوی نوعی آنزیم پروتئولیتیک به نام کاتپسین B[4] می‌باشند که در طی اگزوسیتوز گرانول‌ها بر سطح CTL قرار می‌گیرند. کاتاپسین B مولکول‌های سرگردان پرفورین را که به نزدیکی غشای CTL آمده‌اند، تجزیه می‌کند.

تولید سایتوکاین‌ها از سلول‌های T اجرایی $CD8^+$

سلول‌های $CD8^+$ T سایتوکاین IFN-γ را می‌سازند که فعال‌کننده ماکروفاژ می‌باشد. در حقیقت میزان ترشح IFN-γ در پاسخ به پپتیدهای اختصاصی، آزمونی حساس برای دانستن فراوانی سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن در یک جمعیت از لنفوسیت‌ها می‌باشد. ساخت این سایتوکاین از دیگر تشابهات سلول‌های $CD8^+$ T با T_H1 می‌باشد. احتمال آن می‌رود که هر دوی این زیرگروه‌های سلول T در پاک‌سازی میکروب‌های بلعیده شده (که با IFN-γ این بیگانه‌خوارها فعال می‌شوند) با یکدیگر

---

1. Serglycin
2. Caspases
3. Granulysin
4. Cathepsin B

همکاری می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ T ممکن است نقش در بعضی از واکنش‌های التهابی ناشی از سایتوکاین‌ها مانند واکنش‌های پوستی حساسیت تماسی القاشده در اثر مواد شیمیایی محیطی، نیز نقش داشته باشند. در این واکنش‌ها، سلول‌های $CD8^+$ T تولیدکننده IFN-γ اغلب زودتر از سلول‌های $CD4^+$ T بی‌شمار، به محل می‌رسند.

نقش لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ در دفاع میزبان

در عفونت‌ها با میکروب‌های درون سلولی فعالیت سلول‌کش CTLها برای از بین بردن مخزن عفونت، اهمیت دارد (بازگشت به شکل ۱۰-۱B). این حالت در دو زمینه دارای اهمیت ویژه است که در آن سلول‌ها نمی‌توانند میکروب‌هایی که آن‌ها را آلوده ساخته‌اند، از بین ببرند. نخست، بیش‌تر ویروس‌ها در سلول‌هایی که فاقد ماشین فاگوزوم/لیزوزوم برای از بین بردن میکروب‌ها می‌باشند، زنده ماند و تکثیر می‌یابند (مانند ویروس هپاتیت B در سلول‌های کبد). دوم، حتی درون بیگانه‌خوارها، بعضی از میکروب‌ها از وزیکول‌ها گریخته و در سیتوزول زنده می‌مانند که در آنجا سازوکارهای میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها ناکارآمد می‌باشند، زیرا این سازوکارها به شدت در این وزیکول محدود شده‌اند (برای جلوگیری از آسیب سلول‌ها). چنین عفونت‌هایی می‌توانند تنها با کشتن سلول‌های آلوده و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از بین بروند که سلول‌های $CD8^+$ CTL اصلی‌ترین سازوکار برای کشتن این نوع سلول‌های آلوده می‌باشد (بازگشت به‌شکل ۴-۱۶). افزون بر این، کاسپازها که در سلول هدف با گرآنزیم‌ها و FasL فعال می‌شوند، بسیای از سوبستراها را شکسته و آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که DNA را تجزیه می‌کنند؛ اما آنها بین پروتئین‌های میزبان و میکروب تفاوتی نمی‌گذارند. بنابراین با فعال‌شدن نوکلئازها در سلول‌های هدف، CTLها می‌تواند تخریب DNA میکروبی و همچنین ژنوم سلول هدف را آغاز کنند که با این‌شیوه DNA بالقوه عفونی را حذف می‌کنند. تکثیر، با اندازه بزرگ سلول‌های $CD8^+$ T در پی عفونت‌ها (بازگشت به شکل ۱۲-۹) گنجینه‌ای بزرگ از CTLها را برای نبرد با این عفونت‌های باکتریایی و همچنین فعال‌شدن دوباره عفونت‌های ویروسی نهفته (مانند عفونت با ویروس اپشتین‌بار [EBV]) می‌گردد که در شرایط طبیعی با CTLهای اختصاصی ویروس، مورد بازرسی قرار می‌گیرند.

افزون بر نقش آنها در حذف سلول‌های آلوده به ویروس، نشان داده شده است که CTLها برای دفاع میزبان در برابر باکتری‌های درون‌سلولی خاصی مانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و نیز پاک‌سازی تعدادی از دیگر ارگانیسم‌ها مانند تک‌یاختگان (پروتوزوآ) انگلی که مالاریا را ایجاد می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۶) نقش حیاتی دارند.

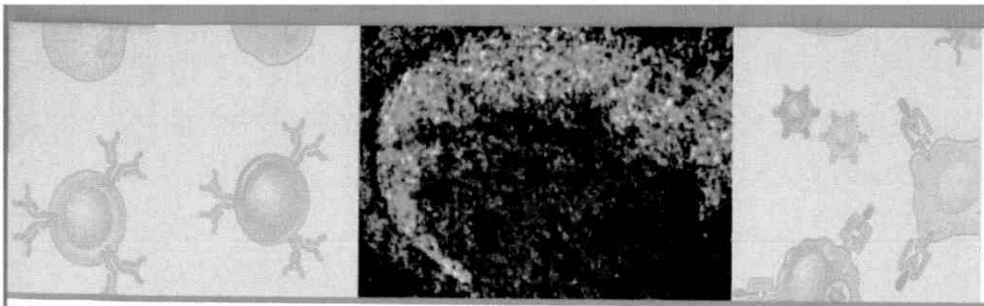
در برخی از بیماری‌های عفونی، تخریب سلول‌های آلوده با CTL، مسبب آسیب بافتی است. برای نمونه، در عفونت با ویروس‌های هپاتیت B و C، سلول‌های آلوده کبد در اثر پاسخ CTLهای میزبان (و سلول‌های NK)، و نه به‌علت ویروس‌ها، از بین می‌روند. این ویروس‌ها برای سلول آسیب‌رسان نیستند اما میزبان حضور آن‌ها را حس نموده و در برابر این میکروب‌های عفونی، واکنش نشان می‌دهد و توانایی تشخیص این میکروب‌های مضر درون سلولی یا به نسبت بی‌ضرر را ندارد (بازگشت به فصل ۱۹).

CTLها میانجی‌های مهمی برای ایمنی در برابر تومور و عضو پیوندی به‌شمار می‌آیند. این نقش‌های CTLها در فصل‌های بعدی توصیف می‌شوند.

چکیده

- زیرگروه سلول‌های $CD8^+$ T تکثیر یافته به لنفوسیت‌ها T سایتوتوکسیک (CTL)، که گرانول‌های سلول‌کش بیان کرده و سلول‌های آلوده را می‌کشند، تمایز می‌یابند.
- تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTLهای اجرایی و خاطره نیازمند شناسایی آنتی‌ژن عرضه شده با سلول‌های دندریتیک، پیام‌هایی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در بعضی از موارد، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها، می‌باشد. CTLهای تمایز یافته، ماشینی را برای کشتن سلول‌های هدف به‌دست می‌آورند که با عوامل رونویسی گوناگونی راه‌اندازی می‌شود.

- در بعضی شرایط برخورد مزمن با یک آنتی‌ژن (مانند تومورها و عفونت‌های ویروسی مزمن)، سلول‌های $CD8^+$ T پاسخی را آغاز کرده اما بروز گیرنده‌های مهاری را شروع می‌کنند که پاسخ‌ها را سرکوب می‌کند، این فرآیند را خستگی می‌نامند.
- سلول‌های $CD8^+$ CTL سلول‌هایی را که پپتیدهای برگرفته از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی (مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی) عرضه شده در کنار مولکول‌های MHCI را شناسایی می‌کنند. کشتن وابسته به CTL به‌طور عمده با اگزوسیتوز گرانولی که گرآنزیم‌ها و پرفورین را آزاد می‌کند، میانجی‌گری می‌شود. پرفورین ورود گرآنزیم‌ها به سیتوپلاسم و سلول‌های هدف را راحت‌تر نموده و گرآنزیم‌ها چندین مسیر آپوپتوز را آغاز می‌کنند.
- سلول‌های $CD8^+$ T هم‌چنین IFN-γ ترشح می‌کنند و بنابراین ممکن است در دفاع بر ضد میکروب‌های بلعیده شده و واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) شرکت کنند.



فصل

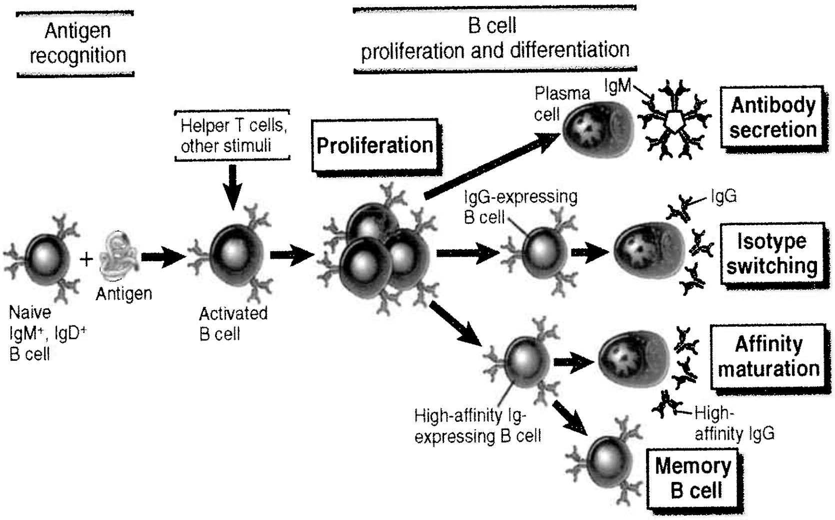
۱۲

فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های ترشحی مسئول ایجاد ایمنی هومورال هستند که از سلول‌های رده لنفوسیت B ساخته می‌شوند. این فصل به بررسی رویدادهای سلولی و مولکولی پاسخ ایمنی هومورال اختصاص دارد. محرک‌هایی که سبب تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های B می‌شوند و هم‌چنین چگونگی اثر این محرک‌ها بر تولید آنتی بادی‌های مختلف نیز شرح داده شده است. سازوکارهایی که آنتی‌بادی‌ها به کمک آن‌ها میکروب‌ها را از بین می‌برند در فصل سیزدهم شرح داده می‌شوند.

مرور کلی بر پاسخ‌های ایمنی هومورال

نخستین پژوهش‌های ایمنی تطبیقی به بررسی آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به میکروب‌ها، سموم میکروبی و مدل‌های آنتی‌ژنی ایجاد می‌شدند، اختصاص داشت. بسیاری از دانسته‌های کنونی ما درباره پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و برهم‌کنش‌های سلولی نتیجه پژوهش‌ها درباره فرآیند تولید آنتی‌بادی است. بحث با چکیده‌ای از ویژگی‌های کلیدی تولید آنتی‌بادی و فعال شدن سلول B آغاز می‌گردد.



شکل ۱-۱۲. مراحل پاسخ‌های ایمنی هومورال. فعال شدن سلول‌های B با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها توسط گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی سطح این سلول‌ها، آغاز می‌شود. آنتی‌ژن و دیگر محرک‌ها، مانند سلول‌های T کمکی، تکثیر و تمایز کلون سلول B اختصاصی را تحریک می‌کنند. ممکن است نسلی از کلون مربوطه به پلاسما سل‌ها تمایز یابند که IgM یا دیگر ایزوتایپ‌های ایمونوگلوبولین را تولید می‌کند (مانند IgG) و دچار بلوغ میل پیوندی می‌شوند یا ممکن است به صورت سلول‌های خاطره، به بقای خود ادامه دهند.

- ***فعال‌شدن سلول‌های B منجر به تکثیر آن‌ها شده و به گسترش کلونی و تمایز به سلول‌های خاطره و سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی منتهی می‌شود*** (شکل ۱-۱۲). همان‌طور که در فصل هشتم بیان شد لنفوسیت‌های B بالغ پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن از پیش‌سازهای مغز استخوان، قبل از تحریک آنتی‌ژنی، تکامل می‌یابند و سپس در بافت‌های لنفوئید محیطی که محل برخورد آنها با آنتی‌ژن‌های بیگانه است، تجمع می‌یابند. پاسخ‌های ایمنی هومورال به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های B اختصاصی آنتی‌ژن، آغاز می‌گردند. آنتی‌ژن به گیرنده‌های آنتی‌ژنی ایمونوگلوبولین IgM و IgD بر سطح سلول‌های B بالغ مبتدی متصل شده و این سلول‌ها را فعال می‌نماید. فعال‌شدن سلول B منجر به تکثیر سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن و تمایز آن‌ها به سلول‌های خاطره و سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌شود. احتمال دارد یک سلول B طی یک هفته به بیش از ۵۰۰۰ سلول تولیدکننده آنتی‌بادی تبدیل شود که بیش از $۱۰^{۱۲}$ مولکول آنتی‌بادی در روز تولید می‌کنند. بعضی از سلول‌های B فعال‌شده شروع به تولید آنتی‌بادی‌هایی غیر از IgM و IgD می‌کنند؛ این روند موسوم به **تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین**[1] می‌باشد. همان‌طور که پاسخ‌های ایمنی هومورال توسعه می‌یابند، سلول‌های B فعال شده‌ای که آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد برای اتصال به آنتی‌ژن تولید می‌کنند و پاسخ‌های غالب را ایجاد می‌نمایند؛ این روند **بلوغ میل پیوندی**[2] خوانده می‌شود.
- ***نوع و مقدار آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر حسب نوع آنتی‌ژن، حضور سلول‌های T، سابقه قبلی برخورد با آنتی‌ژن و جایگاه آناتومی، متفاوت است.*** در طول این فصل تأثیر این عوامل بر پاسخ‌های ایمنی هومورال به‌طور خلاصه شرح داده خواهند شد.
- ***برای ایجاد پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی***

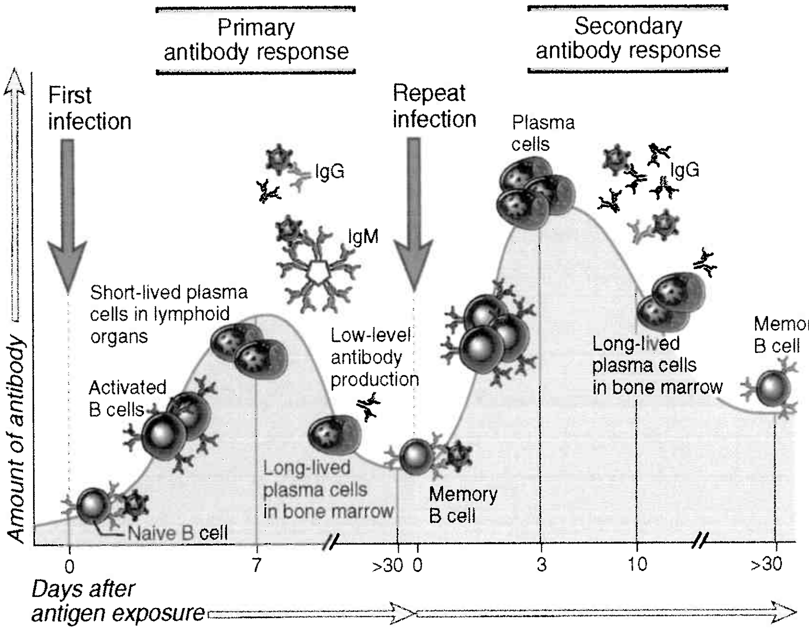
1. Heavy chin isotype (class) switching
2. Affinity maturation

نیاز است که آنتی‌ژن به‌طور اختصاصی شناسایی شده و وارد سلول B شود. سپس یک قطعه پپتیدی از آن به لنفوسیت‌های کمکی $CD4^+$ عرضه می‌شود که موجب فعال‌شدن سلول‌های B می‌گردند. به‌همین دلیل، پروتئین‌ها به‌عنوان آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس یا وابسته به سلول T دسته‌بندی می‌شوند. واژه لنفوسیت T کمکی از این مفهوم آمده است که این سلول‌های لنفوسیت‌های B را برای تولید آنتی‌بادی‌ها، تحریک یا کمک می‌کنند. نوع خاصی از سلول‌های T کمکی که سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) نامیده می‌شوند، تشکیل مراکز زایا را که ساختارهای اختصاصی در بافت‌های لنفوئید هستند، تسهیل می‌کنند. این ساختارها طی پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T تولید می‌شوند.

- ***پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی چند ظرفیتی با شاخص‌های تکراری مانند پلی‌ساکاریدها و بعضی لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، نیازی به لنفوسیت‌های T کمکی اختصاصی آنتی‌ژن ندارند.*** آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی (از این رویه این نام خوانده می‌شوند که دارای چندین اپی‌توپ یکسان هستند) آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس یا مستقل از سلول T[1] (TI) نامیده می‌شوند. پاسخ بر ضد این آنتی‌ژن‌ها با به‌کارگیری BCR همراه است. ممکن است با پیام‌هایی از دیگر گیرنده‌های موجود در سطح سلول‌های B، افزایش یابد.
- ***سلول‌های B فعال‌شده به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند.*** در پاسخ‌های وابسته به T، پلاسماسل‌ها یا پیش‌سازهای آن‌ها از مراکز زایای موجود در اعضای لنفوئید محیطی (جایی که آن‌ها ساخته می‌شوند) به مغز استخوان (جایی که آن‌ها ممکن است برای سال‌های طولانی زنده بمانند) مهاجرت می‌کنند. این پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد به‌طور پیوسته آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کنند که هرگاه یک میکروب با آن آنتی‌بادی‌ها مورد شناسایی قرار گیرد، موجب فراهم آمدن محافظت فوری می‌گردد.
- ***بعضی از نسل‌های سلول‌های B فعال‌شده ممکن است با یک حالت وابسته به T به سلول‌های خاطره تمایز یابند.*** این سلول‌های T خاطره در یک حالت استراحت و بدون ترشح آنتی‌بادی به‌مدت چندین سال زنده می‌مانند، اما در پی برخوردبا یک آنتی‌ژن پاسخ‌های سریعی را برقرار می‌کنند.
- ***تعویض ایزوتایپ (کلاس) و بلوغ میل پیوندی به‌طور معمول در پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به سلول T کمکی دیده می‌شوند.*** هر دو فرآیند نام برده، ناشی از تحریک سلول‌های B با سلول‌های T کمکی به‌وجود می‌آیند. پیام‌های سلول T موجب هدایت تعویض ایزوتایپ و بلوغ میل پیوندی می‌شود و سازوکارهای مولکولی و اهمیت کاربردی آن‌ها در همین فصل به‌زودی شرح داده خواهند شد.
- ***پاسخ‌های اولیه و ثانویه به آنتی‌ژن‌های پروتئینی از نظر کیفی و کمی متمایز از هم می‌باشند*** (شکل ۲-۱۲). پاسخ‌های اولیه حاصل فعال‌شدن آن‌دسته از سلول‌های B مبتدی می‌باشند که پیش‌تر تحریک نشده‌اند، اما پاسخ‌های ثانویه به‌واسطه تحریک کلون‌های گسترش یافته سلول‌های B خاطره ایجاد می‌شوند. بنابراین پاسخ ثانویه سریع‌تر از پاسخ اولیه ایجاد می‌گردد و مقادیر زیادی آنتی‌بادی نیز در پاسخ ثانویه تولید می‌شود. تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی نیز در اثر برخورد پی‌درپی با آنتی‌ژن‌های پروتئینی افزایش می‌یابند.
- ***زیرگروه‌های مختلف سلول‌های B به‌طور ترجیحی به انواع متفاوت آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند*** (شکل ۳-۱۲). سلول‌های B فولیکولی در اعضای لنفوئید محیطی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، آنتی‌بادی تولید می‌نمایند که این امر با همکاری سلول‌های T کمکی صورت می‌گیرد. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در طحال و دیگر بافت‌های لنفوئید آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی مانند پلی‌ساکاریدهای موجود در خون را شناسایی می‌کنند و سبب ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T می‌شوند. هم‌چنین سلول‌های B-1 بیش‌تر میانجی پاسخ‌های مستقل از سلول T در بافت‌های مخاطی و صفاق می‌باشند.

---

1. T-independent antigens



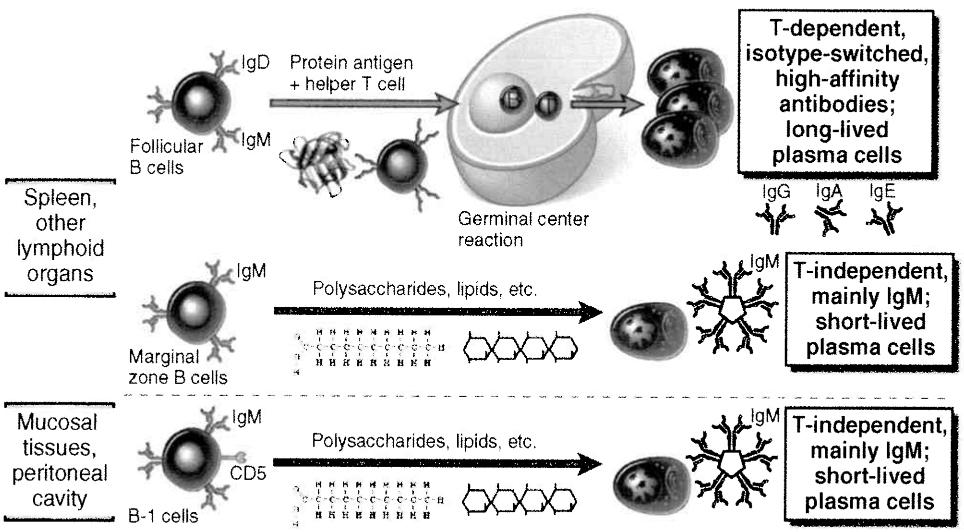
Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Mainly protein antigens

شکل ۲-۱۲. پاسخ‌های ایمنی هومورال اولیه و ثانویه. در یک پاسخ ایمنی اولیه، لنفوسیت‌های B مبتدی با آنتی‌ژن تحریک شده و فعال می‌گردند. سپس این سلولها با سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند و آنتی‌بادی اختصاصی بر ضد آنتی‌ژن تولید می‌نماید. پاسخ ایمنی ثانویه متعاقب شناسایی مجدد همان آنتی‌ژن و تحریک سلول‌های B خاطره ایجاد می‌شود که منجر به تکثیر و تمایز سریع سلول‌ها و تولید مقادیر بیش‌تر آنتی‌بادی اختصای نسبت به پاسخ اولیه می‌گردد. مشخصات اصلی پاسخ‌های اولیه و ثانویه در جدول فهرست شده‌اند. این ویژگی‌ها به‌طور معمول در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشاهده می‌شود.

با این پیش‌زمینه، بحث را پیرامون فعال‌شدن سلول B پیش می‌بریم. در آغاز برهم‌کنش سلول B با آنتی‌ژن بیان می‌شود و سپس پیرامون نقش سلول‌های T کمکی در پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سازوکارهای تعویض ایزوتایپ و بلوغ میل پیوندی بحث خواهیم کرد. سرانجام در انتهای فصل پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T شرح داده می‌شوند.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول B القایی با آنتی‌ژن

برای شروع پاسخ‌های آنتی‌بادی باید آنتی‌ژن‌ها برداشت شده و به نواحی سلول B اعضای لنفوئید بروند. آنتی‌ژن‌ها سپس همراه با دیگر پیام‌های ناشی از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا با کمک همیار (ادجوانت) موجود در واکسن، فرآیند فعال‌شدن سلول B را به‌راه می‌اندازند.

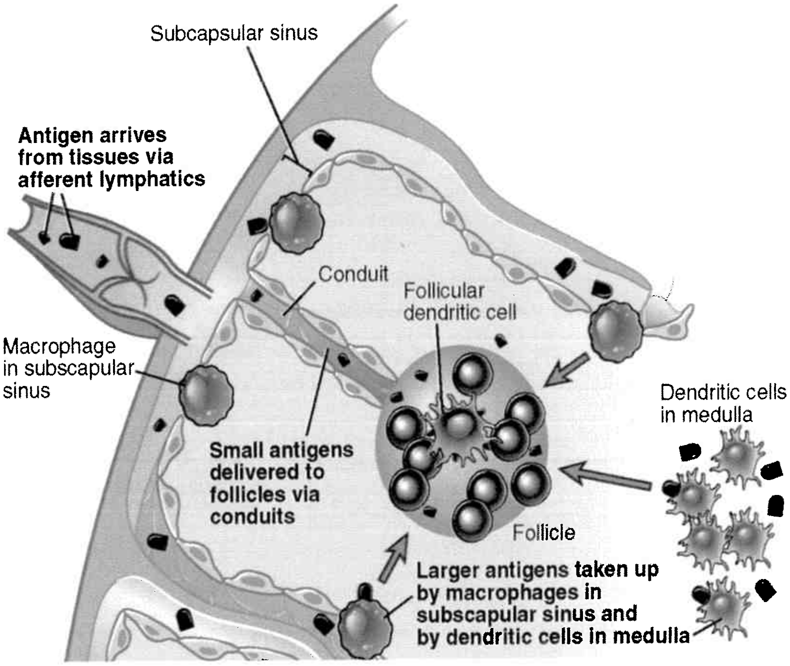


شکل ۳-۱۲. زیرگروه‌های جداگانه سلول B پاسخ‌های متفاوت آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی، سلول‌های گردشی هستند که هنگام پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، کمک سلول‌های T را دریافت می‌کنند. بنابراین پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T را آغاز خواهند کرد. این پاسخ‌ها موجب تشکیل مرکز زایا می‌شوند. در مراکز زایا تعویض کلاس و جهش سوماتیک در ژن آنتی‌بادی رخ می‌دهد. این امر سبب ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی‌های اختصاصی با میل پیوندی زیاد می‌شود. پاسخ‌های غیروابسته به T بر ضد آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی مانند لیپیدها پلی ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک، اغلب با سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای طحال و سلول‌های B-1 در مخاط رخ می‌دهند. این تفاوت‌ها کارکردی بین زیرگروه‌های سلول B روندی مطلق نمی‌باشد.

وقایع اولیه در فعال‌شدن سلول B در ادامه تشریح خواهد شد. بیش‌تر لنفوسیت‌های B بالغ مبتدی سلول‌های B فولیکولی (گهگاه نیز سلول‌های B در حال گردش نامیده می‌شوند) می‌باشد که به‌طور پیوسته در خون گردش کرده و در جستجوی آنتی‌ژن از یک عضو لنفوئید ثانویه به عضو لنفوئید ثانویه بعدی مهاجرت می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی به بافت‌های لنفوئید ثانویه (طحال، گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفوئید مخاطی) از راه رگ‌های جای گرفته در مناطق سلول T وارد می‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند (مناطق سلول B در این بافت‌ها). جابه‌جایی در فولیکول‌های لنفوئید به کمک کموکاین CXCL13 هدایت می‌گردد، که توسط سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) که اصلی‌ترین نوع سلول زمینه‌ای (استرومایی) در فولیکول می‌باشد و هم‌چنین از دیگر سلول‌های استرومایی ترشح می‌شود. CXCL13 به گیرنده کموکاین CXCR5 موجود در سطح سلول‌های B مبتدی در حال گردش متصل شده واین سلول‌ها را به درون فولیکول‌ها جذب می‌کند. هم‌چنانکه بعدها شرح داده خواهد شد، این جفت‌شدن کموکاین گیرنده در طی پاسخ‌های ایمنی نیز دارای اهمیت است زیرا می‌تواند موجب فراخوانی یک زیرگروه از سلول‌های T فعال‌شده به فولیکول گردد.

آنتی‌ژن ممکن است در شکل‌های متفاوت و از مسیرهای مختلف به سلول‌های B مبتدی اپی‌تلیالی وارد شوند. آنتی‌ژن‌هایی که از سدهای اپی‌تلیال گذشته و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های موجود در گردش خون از طریق چندین سازوکار به نواحی سلول‌های B آورده می‌شوند (شکل ۴-۱۲).

- بیش‌تر آنتی‌ژن‌ها را رگ‌های لنفاوی آوران از جایگاه‌های بافتی به گره‌های لنفی می‌آورند و از آن‌جا



شکل ۴-۱۲. مسیرهای تحویل آنتی‌ژن به سلول‌های B فولیکولی. آنتی‌ژن‌ها اغلب از طریق رگ‌های لنفاوی آوران به سلول‌های B در فولیکول‌ها تحویل داده می‌شوند که به سینوس زیرکپسول گره لنفاوی تخلیه می‌شوند. آنتی‌ژن‌های کوچک احتمال دارد از طریق مجرا وارد فولیکول شوند. آنتی‌ژن‌های بزرگ‌تر توسط ماکروفاژهای سینوس زیرکپسول را برداشت کرده و به فولیکول‌ها تحویل می‌دهند یا به‌طور مستقیم با سلول‌های دندریتیک در مدولا برداشت شده و به ناحیه سلول T و یا فولیکول‌های حاوی سلول‌های B تحویل داده می‌شوند.

وارد سینوس زیرکپسولی گره شوند. آنتی‌ژن‌های محلول به‌طور معمول کمتر از ۷۰ کیلودالتون هستند. این آنتی‌ژن‌ها از راه مجاریی که بین سینوس زیرکپسولی و فولیکول‌ها قرار دارند به نواحی سلول‌های B رسیده و به‌طور مستقیم با سلول‌های اختصاصی B برهم‌کنش می‌دهند.

- ماکروفاژهای سینوس زیرکپسولی میکروب‌های بزرگ و مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را برداشت نموده و آن‌ها را به فولیکول‌های درون سینوس تحویل می‌دهند.
- بسیاری از آنتی‌ژن‌های به نسبت بزرگ که از راه رگ‌های لنفاوی آوران وارد گره لنفی شده‌اند، با ماکروفاژهای زیرکپسولی برداشت نمی‌شوند و آن‌قدر بزرگ هستند که نمی‌توانند وارد مجرا شوند. این آنتی‌ژن‌ها در نواحی مرکزی (مدولا) توسط سلول‌های دندریتیک مقیم برداشت می‌شوند و به فولیکول‌ها، برای فعال‌کردن سلول‌های B منتقل می‌شوند.
- آنتی‌ژن‌های موجود در مجموعه ایمنی به گیرنده‌های کمپلمان (به‌ویژه گیرنده‌های کمپلمان نوع ۲ یا CR2) روی سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای متصل می‌شوند و این سلول‌ها می‌توانند مجموعه ایمنی حاوی آنتی‌ژن را به سلول‌های B فولیکولی منتقل نمایند.
- مجموعه‌های ایمنی ممکن است به CR2 سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی متصل شوند و به سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن عرضه شوند.
- عوامل بیماری‌زای موجود در خون احتمال دارد با سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید که در خون حضور دارند برداشت‌شده و سپس به طحال منتقل

می‌شوند تا به سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای تحویل داده شوند.

- آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی با ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای فولیکول‌های لنفوئید طحال برداشت شده و به سلول‌های B این ناحیه انتقال داده می‌شوند.

در همه این موارد، ***آنتی‌ژنی که به سلول‌های B عرضه می‌شود، به‌طور معمول به شکل طبیعی و دست‌نخورده است و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن آن را پردازش نمی‌کنند.*** البته این امر یکی از تفاوت‌های مهم بین انواع آنتی‌ژن بوده که با لنفوسیت‌های B و T شناسایی می‌شوند (بازگشت به فصل ۶).

فعال‌شدن سلول‌های B با آنتی‌ژن‌ها و دیگر پیام‌ها

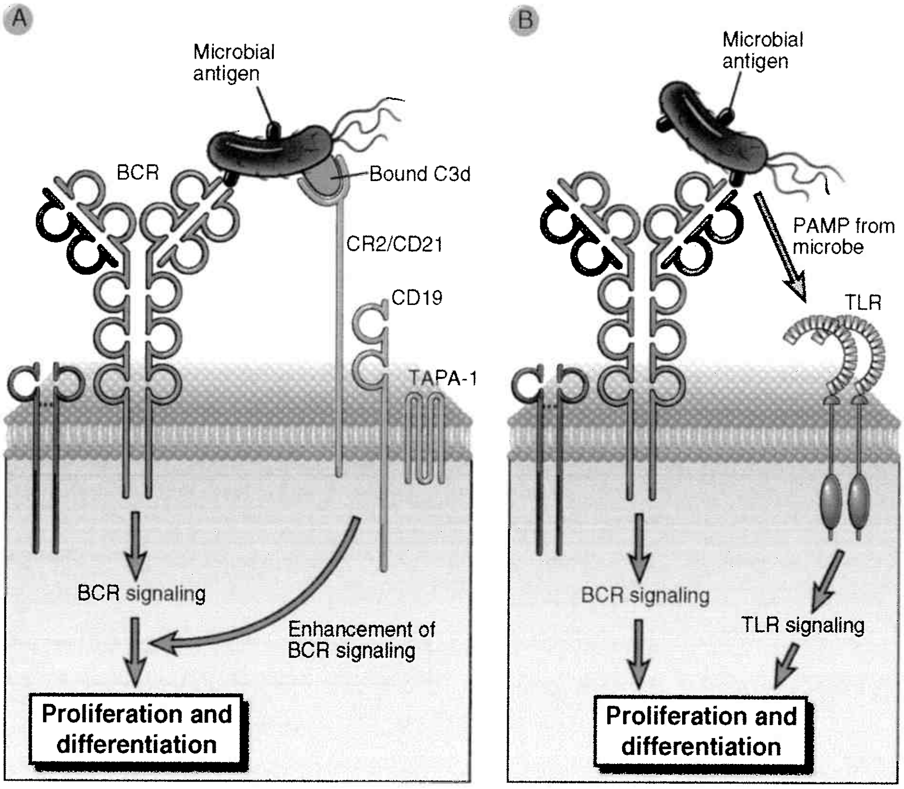
آنتی‌ژن و سایتوکاین‌ها نقش‌های مهمی در بقای سلول‌های B مبتدی بازی می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی مبتدی به‌دست دوره‌های محدود تا زمانی که با آنتی‌ژن برخورد کنند، زنده می‌مانند (بازگشت به فصل ۲). بقای سلول B فولیکولی به پیام‌های منتقله از BCR و هم‌چنین پیام‌های رسیده از یک سایتوکاین از ابرخانواده عامل نکروزدهنده تومور (TNF) به نام BAFF (عامل فعال‌کننده سلول B از خانواده TNF که هم‌چنین به‌عنوان BLYS یا محرک لنفوسیت B شناخته می‌شود)، وابسته است. BAFF پیام‌های بلوغ و بقا را از راه گیرنده BAFF، منتقل می‌کند. BAFF و یک لیگاند مرتبط با آن به نام APRIL می‌توانند دو گیرنده دیگر به نام‌های TACI و BCMA را فعال کنند که در مراحل بعدی فعال‌شدن و تمایز سلول‌های B شرکت می‌کنند (بعدها شرح داده خواهد شد). این سایتوکاین‌ها به‌طور عمده از سلول‌های میلوئید موجود در فولیکول‌های لنفوئید و مغز استخوان، ساخته می‌شوند.

فعال‌شدن لنفوسیت‌های B اختصاصی آنتی‌ژن در پی اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی که با زنجیره‌های Igα و Igβ مرتبط هستند و مجموعه گیرنده آنتی‌ژن سلول‌های B بالغ را تشکیل می‌هند، آغاز می‌شود. گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B (که در فصل هفتم توضیح داده شده است) دو نقش کلیدی در فعال‌شدن سلول B دارد. نخست این‌که، اتصال آنتی‌ژن به گیرنده پیام‌های بیوشیمیایی را به سلول‌های B ارسال می‌کند که سبب آغاز فعال‌شدن این سلول‌ها می‌گردد (بازگشت به فصل ۷). دوم آنکه، گیرنده به آنتی‌ژن متصل گردیده و آن را به درون وزیکول‌های اندوزومی می‌کشد. اگر آنتی‌ژن پروتئینی باشد، پردازش می‌شود و به‌صورت پپتیدهای آنتی‌ژنی بر سطح سلول B برای شناسایی شدن با سلول‌های T کمکی عرضه می‌گردد. این فعالیت عرضه کنندگی آنتی‌ژن با سلول‌های B در ادامه در بحث فعال‌شدن سلول وابسته به T بیان خواهد شد.

اگرچه شناسایی آنتی‌ژن موجب آغاز پاسخ‌های سلول B می‌شود اما به‌طور معمول این رویداد نمی‌تواند سبب تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B به اندازه کافی گردد. برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی کامل محرک‌های دیگر با گیرنده سلول B (BCR) همکاری می‌نمایند که شامل پروتئین‌های کمپلمان، گیرنده‌های شناسایی الگو و در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های T کمکی می‌باشند (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند).

فعال شدن سلول B با گیرنده‌کمکی CR2 (CD21) بر سطح سلول B تسهیل می‌شود. این گیرنده‌کمکی قطعات کمپلمانی را که به‌طور کووالان به آنتی‌ژن متصل شده‌اند و یا بخشی از مجموعه ایمنی هستند را شناسایی می‌کند (شکل 5A-۱۲). فعال‌شدن کمپلمان یا میکروب‌ها و در فقدان آنتی‌بادی، طی مسیرهای آلترناتیو و لکتین صورت می‌گیرد و در حضور آنتی‌بادی‌ها کمپلمان از مسیر کلاسیک فعال می‌شود (بازگشت به فصل‌های ۴ و ۱۳). در همه این روندها قطعاتی از کمپلمان تولید می‌شوند که به میکروب‌ها متصل می‌شوند. یکی از این قطعات کمپلمان C3d است. گیرنده نوع ۲ کمپلمان یا CR2 (هم‌چنین CD21 نیز خوانده می‌شود) این قطعه را شناسایی می‌کند. این قطعه پیام حاصل از گیرنده آنتی‌ژن سلول B (BCR) را افزایش می‌دهد و در نقش گیرنده کمکی برای سلول B عمل می‌کند (بازگشت به فصل ۷). بعضی پلی‌ساکاریدهای غیرمیکروبی، کمپلمان را از مسیر آلترناتیو یا لکتین فعال می‌کنند و به این دلیل چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تولید پاسخ‌های آنتی‌بادی در فقدان کمک سلول T می‌باشند.

فرآورده‌های میکروبی به گیرنده‌های شبه Toll

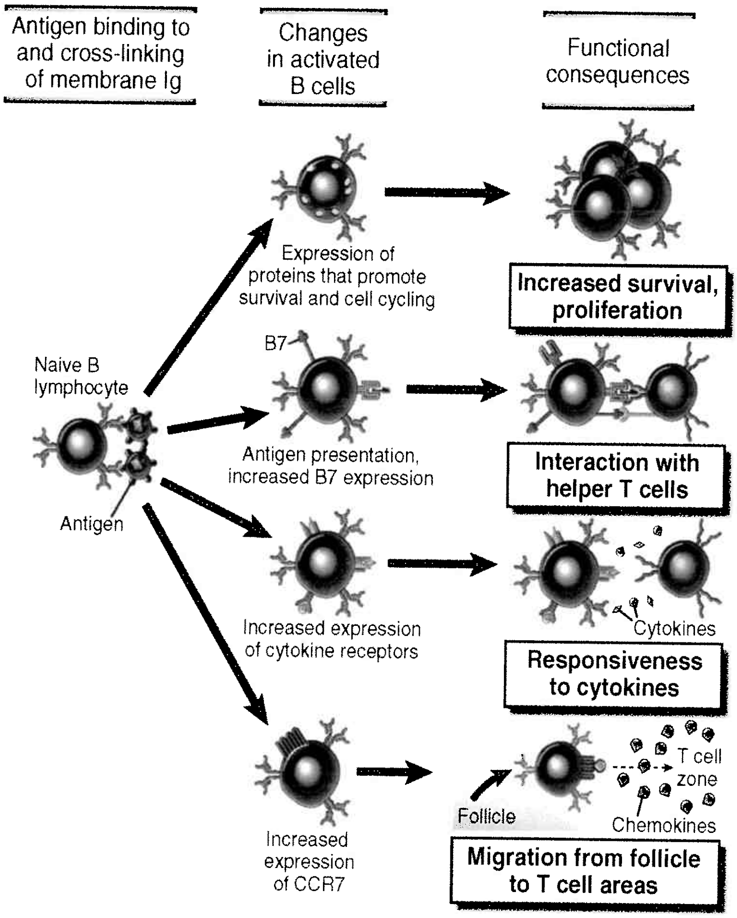


شکل ۵-۱۲. نقش CR2 و TLR ها در فعال شدن سلول B. آنتی‌ژن پوشیده شده با کمپلمان می‌تواند به‌طور هم‌زمان به مولکول‌های BCR و CR2 متصل شود. این امر منجر به افزایش فعال شدن سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها می‌شود (A). هم‌چنین مولکول‌های PAMP (الگوهای مولکولی وابسته به عامل بیماری‌زا نامیده می‌شوند) از میکروب قادرند به‌طور هم‌زمان به TLR سطح سلول‌های B متصل شوند و آن‌ها را فعال کنند (B).

(TLR) بر سطح سلول‌های B اتصال یافته و بدین ترتیب روند فعال‌شدن سلول B را تقویت می‌نمایند (بازگشت به شکل ۵B-۱۲). سلول‌های B انسانی چندین TLR را بارز می‌سازند که شامل TLR5 که فلاژلین باکتریایی را شناسایی می‌کند، TLR7 اندوزومی که RNA تک‌رشته‌ای را مورد شناسایی قرار می‌دهد و TLR9 که اختصاص به DNA غنی از CpG غیرمتیله در اندوزوم‌های B موشی (و نه سلول‌های انسانی) هم‌چنین TLR4 را بر سطح خود بارز می‌نند. این گیرنده‌های شناسایی الگو به‌طور مستقیم سلول‌های B را فعال می‌نمایند. افزون بر این، فعال‌شدن سلول‌های میلوئیدی از راه گیرنده‌های شناسایی الگو، به نوبه خود می‌تواند به‌طور غیرمستقیم از دو راه موجب پیشبرد روند فعال‌شدن سلول‌های B شود. سلول‌های دندریتیکی که از راه TLR ها فعال شده‌اند. در فعال‌سازی سلولهای T کمکی نقش دارند که سلول‌های B را در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی تحریک می‌کنند. سلول‌های میلوئید که با TLR ها فعال می‌شوند. احتمال دارد APRIL و BAFF را ترشح کنند. سایتوکاین‌های مزبور می‌توانند پاسخ‌های سلول B مستقل از سلول T را القا نمایند.

پاسخ‌های کاربردی سلول‌های B به آنتی‌ژن‌ها

وقایع سلولی جداگانه‌ای در پی اتصال متقاطع مجموعه BCR با انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها القا می‌شوند:



شکل ۶-۱۲. پاسخ‌های کاربردی القاشده در اثر اتصال متقاطع مجموعه BCR. اتصال متقاطع گیرنده آنتی‌ژنی سلول B با آنتی‌ژن چندین پاسخ سلولی را القا می‌کند که شامل تکثیر، بروز مولکول‌های سطحی جدید مانند کمک محرک‌ها، گیرنده‌های سایتوکاین‌ها و تغییر مهاجرت سلول‌های گره لنفی در اثر بروز CCR7 می‌باشد.

آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی آغازگر تکثیر و تمایز سلول B بوده و آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های B را برای برهم‌کنش‌های بعدی با سلول‌های T کمکی آماده می‌کنند. اتصال متقاطع گیرنده آنتی‌ژن با برخی از آنتی‌ژن‌ها چندین تغییر مهم را در سلول‌های B ایجاد می‌نماید (شکل ۶-۱۲). در پاسخ به آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی سلول‌های در حال استراحت پیشین به مرحله G1 چرخه سلول وارد می‌شوند که این امر همراه با افزایش اندازه سلول مقدار RNA سیتوپلاسمی و بیوسنتز اندامک‌هایی مانند ریبوزوم است. بعضی سلول‌های B فعال‌شده به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با عمر کوتاه تمایز می‌یابند. بقای سلول‌های B تحریک شده به‌دنبال تولید پروتئین‌های ضدآپوپتوز مختلف، به‌خصوص Bcl-2 افزایش می‌یابد (بازگشت به شکل ۸-۱۵). در سلول‌های B فعال‌شده بروز مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس II و محرک‌های کمکی B7، افزایش می‌یابند؛ زیرا سلول‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن نسبت به سلول‌های B مبتدی، فعال‌کننده‌های کارآمدتری برای لنفوسیت‌های T کمکی محسوب می‌شوند. هم‌چنین بروز گیرنده‌های چندین سایتوکاین منشأ گرفته از سلول T نیز افزایش

مـی‌یابد. افـزایش بـروز ایـن گـیرنده‌ها لـنفوسیت‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را قادر می‌سازد تـا بـه سـایتوکاین‌های سلول T پاسخ دهند. هـم‌زمان بـا آن، سـلول‌های B بـروز گیرنده‌های کموکاینی خود را نیز تـغییر مـی‌دهند کـه ایـن امر آنها را قادر می‌سازد تا به بیرون از فـولیکول‌ها حـرکت کنند.

اهمیت انتقال پیام از مجموعه BCR بـرای پـاسخ‌های بـعدی سـلول‌ها احـتمال دارد بـراسـاس مـاهیت آنـتی‌ژن مـتفاوت بـاشد. بـیش‌تر آنـتی‌ژن‌های مسـتقل از T نـظیر پلی‌ساکاریدها، چندین اپی‌توپ یکسان دارند که بر سـطح مـولکول یـا سـطح سـلول عـرضه مـی‌شوند. بـنابرایـن آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی به‌طور کـارآمـدی مـوجب اتـصال متقاطع گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول B مـی‌گردند و پـاسخ‌ها، حتی اگر آنتی‌ژن‌ها با سلول‌های T کمکی شناسایی نگردد، آغاز می‌شوند. در مقابل، بسیاری از آنتی‌ژن‌های پـروتئینی کروی طبیعی، فقط یک رونوشت از هر اپی‌توپ در مولکول دارند. بنابرایـن، چـنین آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی نـمی‌توانـند به‌طور هم‌زمان به چندین مولکول ایمونوگلوبولین متصل و باعث اتصال متقاطع آن‌ها شوند. از این رو، تـوانـایی ایـن نوع آنتی‌ژن‌ها بـرای فـعال‌سازی BCR مـحدود مـی‌باشد. بنابراین آنتی‌ژن‌های مزبور پیام‌های تکثیر و تمایز سلول‌های B را القا نمی‌کنند. به‌هرحال آن‌ها برای تأثیر بر بقا و القـای بـروز تـغییرات در گـیرنده کـموکاین و تـقویت انـدوسیتوز آنتی‌ژن، مناسب می‌باشند. بـرخـی آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی مـمکن است بـه‌صورت ردیـف‌هایی از آنـتی‌ژن‌های چـند ظرفیتی در سطح میکروب‌ها یا سلول‌ها به نمایش در آمده یا ممکن است به علت گردهم آمدن به‌صورت چندظرفیتی در آیند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی به کمک BCR بـه درون سـلول کشیده و پردازش شده و بـه شـکـل پـپتیدهای مـتصل بـه مولکول MHC به سلول‌های T کمکی عرضه می‌شوند.

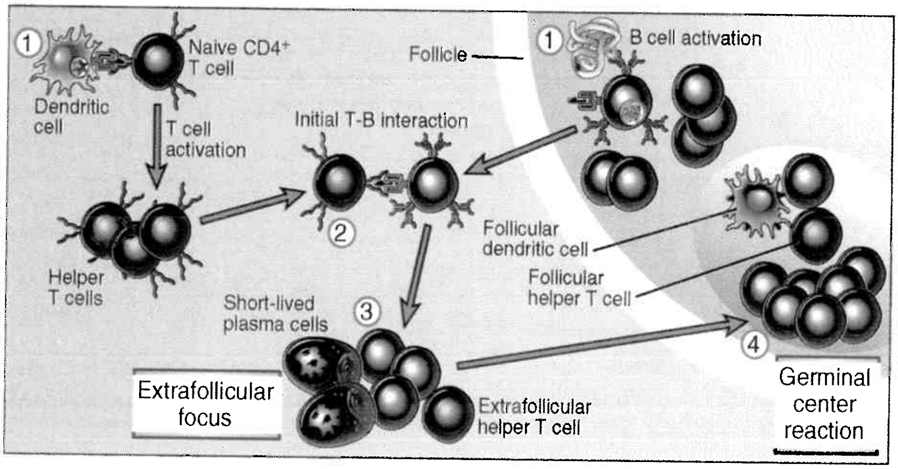
پس از ایــن‌که سـلول‌های B اخـتصاصی، آنـتی‌ژن را شناسایی کردند مراحل بعدی پاسخ‌های ایمنی هومورال در پاسخ‌های وابسته به سلول T و مستقل از سلول T بسـیار متفاوت است. در ادامه، فعال‌شدن سلول‌های B در حضور آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سلوهای T کمکی تشریح خواهـد شد.

پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی

نقش کمکی (یاوری) لنفوسیت‌های T در پاسخ‌های ایمنی با آزمـایش‌هایی کـه در اواخـر دهـه ۱۹۶۰ انـجام گـرفت. مشخص شد این آزمایش‌ها نشان دادند که پاسخ آنتی‌بادی به همکاری دو جمعیت جداگانه سلولی که بعدها مشخص شدند کـه بـاید سـلول‌های B و T بـاشند، نـیاز دارد. ایـن پژوهش‌ها تجربی کلاسیک نـخستین بـرهم‌کنش‌های مـهم بین دو جمعیت سلولی که به‌طور کامل متمایز هستند را در سیستم ایمنی نشان دادند. اثبات این که بیش‌تر سلول‌های T کـمکی $CD4^+$ $CD8^+$ هسـتند و پـپتیدهای آنـتی‌ژنی عرضه‌شده همراه مولکول‌های MHC کلاس II را شناسایی مـی‌نمایند، سـال‌ها بـه‌طول انـجامید. یکـی از مـهم‌ترین دستاوردهای ایـمنی‌شناسی روشـن سـاختن سـازوکارهای برهم‌کنش سلول B و سلول T کمکی در ایجاد پـاسخ‌های آنتی‌بادی می‌باشد.

ترتیب وقایع در طی پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T

آنتی‌ژن‌های پـروتئینی را در اعـضای لـنفوئید مـحیطی لنفوسیت‌های B و T اخـتصاصی شـناسایی مـی‌کنند و جمعیت‌های سلولی فعال‌شده در این اعضا برای آغـاز پاسخ‌های ایمنی هومورال به‌کنار یکدیگر می‌آیند (شکل ۷-۱۲). بـــرهم‌کنش بـــین ســـلول‌های T کـمکی و لنفوسیت‌های B به‌دنبال شـناسایی آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی آغاز مـی‌کرد و پس از آن سـلسله رویـدادهـای دقـیقی رخ می‌دهند. سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی در نواحی سلول‌های T به کمک آنتی‌ژن عرضه‌شده از سـلول دنـدریتیک فـعال می‌شود (به شکل پپتیدهای پردازش‌شده) و به سلول‌های T کـمکی تـمایز مـی‌یابند. سـلول‌های B مـبتدی نـیز در فولیکول‌ها به کمک همان آنتی‌ژن (به حالت فضایی ذاتـی خود) منتقل شده به فولیکول‌ها، فعال می‌شوند. سلول‌های T کمکی و B فعال‌شده به‌سوی یکدیگر مهاجرت کرده و در لبه فولیکول‌ها با هم واکنش می‌دهند کـه در ایـن جـایگاه نخستین پاسخ آنتی‌بادی شکل می‌گیرد. بعضی از سلول‌های T به فولیکول باز می‌گردند تا مراکز زایا را شکل دهند که در این‌جا پـاسخ‌های آنـتی‌بادی بـا اخـتصاصیت بـیش‌تر القـا



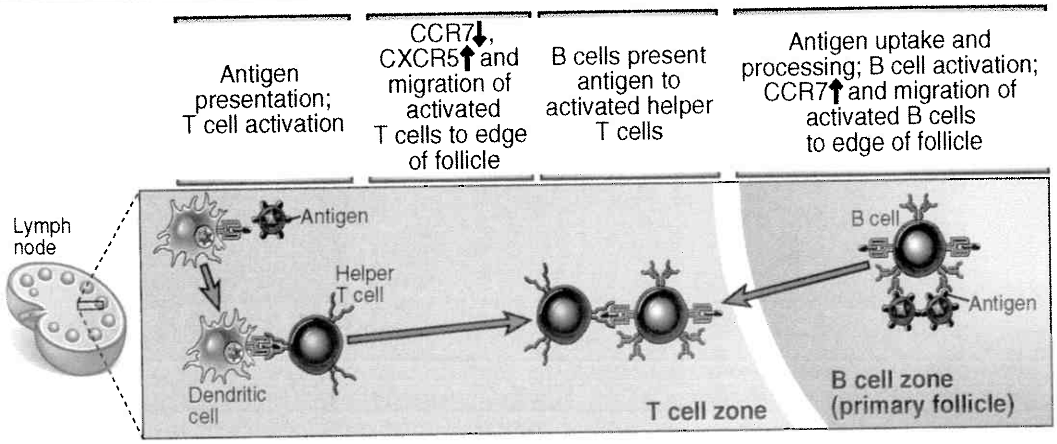
شکل ۷-۱۲. توالی وقایع در پاسخ‌های ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T. پاسخ‌های ایمنی به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌ها با واسطه سلول‌های B و سلول‌های T کمکی آغاز می‌گردند. لنفوسیت‌های فعال‌شده به‌سوی یکدیگر مهاجرت نموده و برهم‌کنش می‌دهند. نتیجه این رویداد تکثیر و تمایز سلول‌های B است. تحریک دوباره سلول‌های B با سلول‌های T در نواحی خارج فولیکولی موجب تعویض ایزوتایپ اولیه و تولید پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه می‌شود. وقایع نهایی در مراکز زایا رخ می‌دهد که شامل جهش سوماتیک و انتخاب سلول‌های با میل پیوندی زیاد (بلوغ میل پیوندی) و هم‌چنین تعویض ایزوتایپ، ایجاد سلول‌های B خاطره و پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد هستند.

می‌شوند. بعدها هر کدام از این مراحل را به جزئیات توصیف خواهیم کرد.

فعال‌شدن آغازین و مهاجرت سلول‌های T کمکی و سلول‌های B

فعال‌شدن سلول‌های B و T اختصاصی با همان آنتی‌ژن برای برهم‌کنش کارآمد آن‌ها ضروری است و آن‌ها را برای افزایش احتمال قرارگیری نزدیک هم سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن، کنار هم می‌آورد (شکل ۸-۱۲). شمار سلول‌های B مبتدی یا سلول‌های T اختصاصی برای یک اپی‌توپ در یک آنتی‌ژن در حدود ۱ سلول در $۱۰^۵$ تا $۱۰^۶$ لنفوسیت است. سلول‌های B و T اختصاصی یکدیگر را می‌یابند و به‌طور فیزیکی با یکدیگر برهم‌کنش می‌دهند. این برهم‌کنش منجر به ایجاد پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی می‌گردد. این امر با حرکت تنظیم شده سلول‌های در پی شناسایی آنتی‌ژن صورت می‌پذیرد. هم‌چنین این سلول‌ها بروز گیرنده کموکاینی CCR7 را کاهش و CXCR5 را افزایش می‌دهند. پیامد این امر ترک ناحیه سلول T و مهاجرت به‌سوی فولیکول می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، CXCL13 یعنی لیگاند CXCR5، از سلول‌های دندریتیک فولیکولی و دیگر سلول‌های (استرومال) فولیکولی تولید می‌شود و در مهاجرت سلول‌های T $CD4^+$ فعال‌شده به‌سوی فولیکول نقش دارد.

هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، CXCL13، لیگاند گیرنده CXCR5، از سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌های استرومایی فولیکولی ترشح‌شده و سلول‌های T $CD4^+$ فعال‌شده را به‌سوی فولیکول‌ها جذب می‌کند. هم‌چنان‌که پیش‌تر نیز گفته شد، سلول‌های B با کاهش بروز سطحی گیرنده کموکاینی CXCR5 و افزایش بروز CCR7 به این آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند. نتیجه سلول‌های B فعال‌شده به‌سوی ناحیه سلول T در راستای شیب غلظتی CCL19، CCL21 (لیگاندهای CCR7) مهاجرت می‌کنند. سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن‌ها، CD69 را نیز بارز می‌کنند. این شاخص بروز سطحی گیرنده‌های اسفنگوزین ۱ فسفات را مهار می‌کند. این امر باعث گرفتارشدن سلول‌های B فعال‌شده در گره‌های لنفاوی می‌شود (بازگشت به فصل ۳).



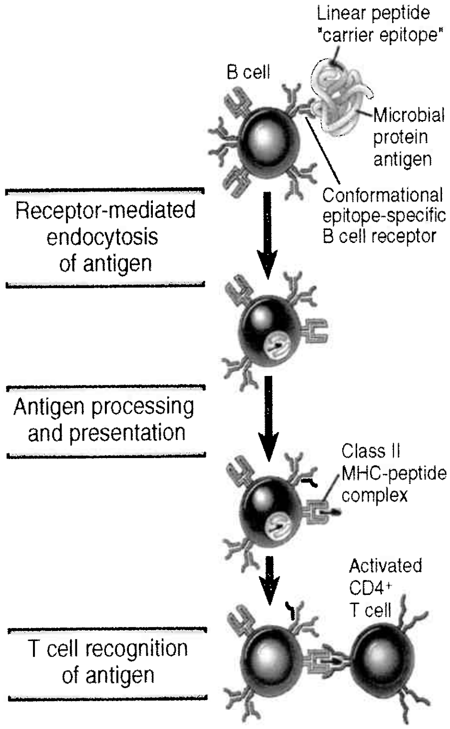
شکل ۸-۱۲. مهاجرت و برهم‌کنش سلول‌های B و سلول‌های T. سلول‌های B و T فعال‌شده با آنتی‌ژن با میانجی‌گری پیام‌های کموکاینی به‌سوی یکدیگر حرکت نموده و در کناره‌های فولیکول‌های اولیه، با هم تماس حاصل می‌نمایند.

نتیجه خالص این تغییرات آن است که لنفوسیت‌های T و B فعال‌شده به سمت یکدیگر کشیده می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی توسط سلول‌های B اندوسیتوز شده و به شکل عرضه می‌شوند که بتوانند توسط سلول‌های T کمکی مورد شناسایی واقع شوند و این امر مرحله بعدی در فرآیند فعال‌شدن سلول B که وابسته به T می‌باشد را نشان می‌دهد.

عرضه آنتی‌ژن با سلول‌های B و اثر هاپتن ـ حامل

آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن سلول B شناسایی می‌کنند. اندوسیتوز شده و پردازش می‌شوند تا پپتیدهایی را ایجاد کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل‌شده و به سلول‌های CD4⁺ T عرضه شوند (شکل ۹-۱۲). این مسیر MHC کلاس II عرضه آنتی‌ژن با جزئیات کامل در فصل ۶ شرح داده شد. پپتیدهایی که توسط سلول T کمکی عرضه می‌شوند، همان پپتیدهایی هستند که نخستین‌بار پیش‌سازهای سلول CD4⁺ T را فعال کردند، یعنی درست هنگامی که سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن را در ناحیه سلول T عرضه می‌کردند. به‌دلیل این‌که BCR یک اپی‌توپ از پروتئین طبیعی را با میل پیوندی زیاد شناسایی می‌کند، بنابراین سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن (برای مثال در غلظت‌های بسیار پایین‌تر) بسیار کارآمدتر از سلول‌های غیراختصاصی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و آن را عرضه می‌نمایند. به این دلیل است که چرا یک سلول B اختصاصی برای یک آنتی‌ژن، نسبت به دیگر سلول‌ها به‌طور ترجیحی به آن آنتی‌ژن پاسخ می‌دهد. حداقل دو اپی‌توپ از آنتی‌ژن پروتئینی که پاسخ‌های سلول B وابسته به T را ایجاد می‌کند، برای فعال‌شن سلول‌های B لازم است. یک اپی‌توپ سطحی روی پروتئین طبیعی که با کمک سلول B با ویژگی زیاد شناسایی می‌شود و اپی‌توپ دیگر که از پروتئین منشأ می‌گیرد، پپتید خطی داخل‌تر بوده و به مولکول‌های MHC کلاس II متصل است و با سلول‌های T کمکی شناسایی می‌شود. آنتی‌بادی‌هایی که در نهایت ترشح می‌شوند، اغلب اختصاصی شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن هستند، زیرا ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی سطح سلول‌های B قابلیت اتصال به اپی‌توپ‌های فضایی پروتئین‌ها را داشته و سرانجام همان ایمونوگلوبولین از پلاسماسل‌های حاصل از تمایز سلول‌های B مزبور ترشح خواهد شد. این ویژگی شناسایی آنتی‌ژن به کمک سلول B، تعیین‌کننده اختصاصی بودن دقیق پاسخ آنتی‌بادی می‌باشد و مستقل از این امر است که سلول‌های T کمکی فقط اپی‌توپ‌های خطی پپتیدهای پردازش‌شده را شناسایی می‌نمایند. در حقیقت هر لنفوسیت B اختصاصی به یک پروتئین متصل‌شده و آن را اندوسیتوز می‌نماید و در ادامه چندین پپتید مختلف از آن آنتی‌ژن را متصل به مولکول‌های



شکل ۹-۱۲. عرضه آنتی‌ژن سلول B به سلول T کمکی. آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل به Ig غشایی اندوسیتوز شده و پردازش می‌شوند. سپس قطعات پپتیدی همراه با مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند. سلول‌های T که پیش‌تر با سلول‌های دندریتیک فعال شده‌اند. مجموعه پپتید MHC را در سطح سلول‌های B شناسایی می‌کنند و پاسخ‌های سلول B را تحریک می‌نمایند. سلول‌های B فعال‌شده، هم‌چنین محرک‌های کمکی (در شکل نشان داده نشده است) را نیز برای افزایش پاسخ‌های سلول‌های T بارز می‌کنند. در پاسخ‌های هاپتن ـ حامل، پروتئین به هاپتن (اپی‌توپ سلول B) متصل می‌شود و سلول B اختصاصی هاپتن را می‌بلعد. سپس آنتی‌ژن در سلول B پردازش شده و پپتید خطی (اپی‌توپ سلول T، به آن «شاخص حامل» نیز می‌گویند) با مولکول‌های MHC کلاس II به سلول‌های T کمکی فعال‌شده عرضه می‌شود.

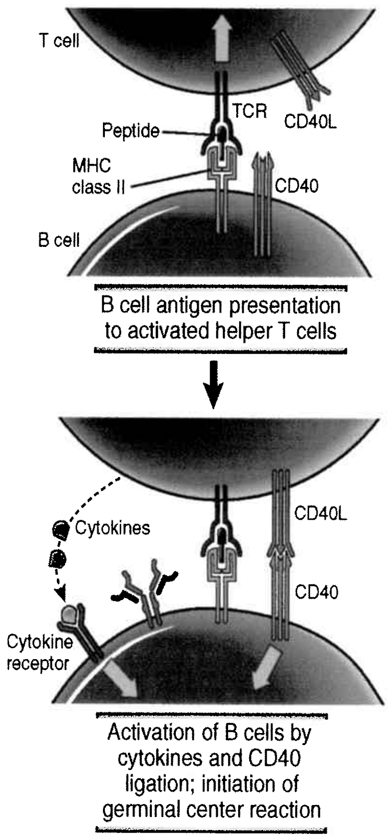
MHC کلاس II به سلول‌های T کمکی مختلف عرضه نماید. اما سرانجام پاسخ آنتی‌بادی، اختصاصی پروتئین طبیعی خواهد بود.

اصول بیان‌شده فوق پیرامون همکاری سلول T و B زمینه شناخت پدیده‌ای به نام اثر هاپتن ـ حامل بود. آنالیز پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن ـ حامل یکی از نخستین دستاوردهایی بود که چگونگی نقش عرضه آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های B را در تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال را نشان می‌داد. هاپتن‌ها، مانند دی نیتروفنل، مواد شیمیایی کوچکی هستند که می‌توانند به آنتی‌بادی‌های اختصاصی متصل شوند ولی به تنهایی ایمنی‌زا نیستند و پاسخ ایمنی را برنمی‌انگیزند. با این وجود اگر هاپتن‌ها به مولکول‌های پروتئینی، که در نقش حامل عمل می‌کنند، متصل شوند، کونژوگه هاپتن ـ حامل می‌تواند تولید آنتی بادی برضد هاپتن را تحریک کند. پاسخ‌های آنتی‌بادی ضد هاپتن به مجموعه هاپتن ـ پروتئین سه مشخصه اصلی دارد. نخست، چنین پاسخ‌هایی به هر دو سلول‌های B اختصاصی هاپتن و سلول‌های T کمکی اختصاص پروتئین (حامل) نیاز دارد. دوم آن‌که، برای تحریک پاسخ به هاپتن و پروتئین‌های حامل، باید آن‌ها به‌طور فیزیکی به هم متصل بوده و جدا از هم تجویز نشوند. سوم این‌که، واکنش محدود به MHC کلاس II است یعنی لنفوسیت‌های T کمکی فقط با آن دسته از لنفوسیت‌های T همکاری می‌کنند که مولکول‌های MHC کلاس II آن‌ها با مولکول‌های MHC کلاس II بارزشده در سلول‌های دندریتیک طی فعال‌شدن اولیه سلول‌های T مبتدی یکسان باشد. همه این ویژگی‌ها پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن ـ پروتئین می‌تواند با فعالیت‌های عرضه کنندگی آنتی‌ژن لنفوسیت B توضیح داده شود. لنفوسیت B اختصاصی هاپتن به شاخص‌هایش متصل می‌شود و سپس مجموعه هاپتن ـ حامل را به درون می‌کشند و پپتیدهای حاصل از حامل پروتئینی را به لنفوسیت‌های T کمکی اختصاصی حامل عرضه می‌کند (بازگشت به شکل ۹-۱۲). بنابراین دو نوع لنفوسیت با شناسایی شاخص‌های مختلف مربوط به آنتی‌ژن پیچیده با هم همکاری می‌کنند. هاپتن مسئول برداشت کارآمد حامل است و این، علت اتصال فیزیکی هاپتن و حامل است. پپتیدهای آنتی‌ژنی حاصل‌شده فقط زمانی که به همراه MHC کلاس II عرضه شوند قادر به فعال‌سازی لنفوسیت T خواهند بود، یعنی برهم‌کنش سلول B ـ سلول T محدود به MHC است.

ویژگی‌های پاسخ‌های هومورال برانگیخته‌شده بر ضد کونژوگه‌های هاپتن ـ حامل قابل تعمیم به همه آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد. به‌طور معمول شاخص فضایی دست‌نخورده مورد شناسایی سلول‌های B قرار می‌گیرد (بنابراین مشابه هاپتن است) و شاخص دیگر در شکل پپتید خطی متصل به MHC کلاس II، را سلول‌های T شناسایی می‌کنند (و مشابه حاملی است که منبع پپتید می‌باشد). اثر هاپتن ـ حامل اساس گسترش واکسن‌های کونژوگه می‌باشد که در آن اپی‌توپ‌های کربوهیدراتی شناسایی شونده با سلول‌های B به پروتئین‌های شناسایی شونده با سلول های T متصل می‌شوند که در ادامه فصل بیان خواهند شد.

نقش برهم‌کنش CD40L-CD40 در فعال‌شدن سلول B وابسته به T

سلول‌های T کمکی فعال‌شده، مولکول سطحی به نام لیگاند CD40 (CD40L) را بروز می‌دهند که با گیرنده‌های خود CD40 بر سطح سلول‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن، در محل تماس سلول B و T برهم‌کنش می‌دهد. این برهم‌کنش محرک تکثیر و تمایز اولیه سلول B در کانون‌های برون فولیکولی و هم‌چنین محرک تکثیر و تمایز بعدی آن در مراکز زایا نیز می‌باشد (شکل ۱۰-۱۲). به یاد دارید که مولکول CD40 عضوی از خانواده گیرنده TNF است (بازگشت به فصل ۱۰). لیگاند آن یعنی CD40L (CD154) پروتئین سه واحدی (تریمری) غشایی می‌باشد که از نظر ساختاری همسان TNF است. CD40 به‌طور ذاتی در سطح سلول‌های B بارز می‌شود در حالی که مولکول CD40L در سطح سلول‌های T کمکی پس از فعال‌شدن با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها بروز می‌یابد. هنگامی که سلول‌های T کمکی فعال‌شده به سلول‌های B عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند. مولکول CD40L با CD40 سطح سلول‌های B برهم‌کنش می‌دهد. اتصال CD40L به CD40 سبب تغییر ساختار فضایی مجموعه‌های سه واحدی (تریمری) CD40 می‌گردد و این امر خود موجب اتصال پروتئین‌های سیتوزولی به نام TRAF (عوامل مرتبط با گیرنده TNF) با دمین سیتوپلاسمی CD40 می‌شود. TRAF های اتصال‌یافته به CD40، آغازگر آبشارهای آنزیمی هستند که منجر به



شکل ۱۰-۱۲. سازوکارهای فعال‌شدن سلول‌های B با میانجی‌گری سلول T کمکی. سلول‌های T کمکی که با شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول B فعال‌شده و CD40L را بروز می‌دهند که CD40 موجود در سطح سلول‌های B متصل‌شده و تکثیر و تمایز سلول‌های B را تحریک می‌کند. سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های T کمکی نیز، در پاسخ‌های سلول B مشارکت می‌کنند.

فعال‌شدن و انتقال عوامل هسته‌ای نظیر NF-κB و AP-1 به درون هسته می‌شوند. در مجموع این فعالیت‌ها منجر به تکثیر و افزایش سنتز آنتی‌بادی می‌شود. مسیرهای پیام‌رسانی مشابهی با گیرنده‌های TNF فعال می‌شوند (بازگشت به فصل ۷). القای عامل رونویسی با CD40 در شکل‌گیری بعدی مرکز زایا و بروز ژن رمزکننده دِآمیناز القایی با فعال‌شدن (AID) ـ آنزیمی ضروری برای جهش

سوماتیک و تعویض ایزوتایپ ـ نقش دارد که در ادامه شرح داده می‌شود. هم‌چنین در فعال‌شدن سلول دندریتیک و ماکروفاژ با میانجی‌گری سلول T، برهم‌کنش CD40L در سطح سلول‌های T با مولکول CD40 بر روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها نیز نقش دارد (بازگشت به فصل‌های ۶ و ۱۰).

جهش‌های ژن CD40L منجر به ایجاد بیماری به نام سندرم افزایش IgM وابسته به X می‌شود. این بیماری با اختلال در تولید آنتی‌بادی، تعویض ایزوتایپ، بلوغ میل پیوندی و تولید سلول B خاطره در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و نیز نقص ایمنی سلولی مشخص می‌شود (بازگشت به فصل ۲۱). مشابه چنین ناهنجاری‌هایی در موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن CD40 یا CD40L نیز مشاهده می‌شود. شایان توجه است که DNA ویروسی به نام اپشتین‌بار (EBV) که سلول‌های B انسان را آلوده می‌کند، موجب القای تکثیر این سلول‌ها می‌گردد. این حالت شاید حتی به نامیراشدن سلول‌ها و گسترش لنفوم منتهی شود. دنباله سیتوپلاسمی نوعی پروتئین تمایزدهنده EBV به نام LMP1 (پروتئین غشایی نهفته یک)[1] با مولکول‌های TRAF، که در دمین سیتوپلاسمی CD40 نیز وجود داشت، وابسته است. به‌نظر می‌آید LMP1 مسئول برانگیختن تکثیر سلول B است. بنابراین LMP1 این ویروس، همسان (هومولوگ) نوعی مولکول انتقال پیام فیزیولوژیک سلول B می‌باشد و به‌نظر می‌آید یکی از مسیرهای طبیعی فعال‌شدن لنفوسیت B را برای پیشبرد بقا و تکثیر سلول‌های B آلوده به ویروس انتخاب می‌نماید.

افزون بر CD40L غشای سلول‌های T کمکی که در فعال کردن سلول‌های B نقش دارند، سلول‌های T کمکی، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که در پاسخ‌های سلول‌های B شرکت می‌کنند. معروف‌ترین نقش سایتوکاین‌های T در ایمنی هومورال تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی می‌باشد که پیش‌تر شرح داده شده است. چندین سایتوکاین در مراحل اولیه تکثیر و تمایز سلول‌های B نقش دارند، اما هنوز ضرورت آن‌ها برای این پاسخ‌ها مشخص نشده است.

پس از برهم‌کنش آغازین سلول‌های B با سلول‌های T کمکی در مرز بین فولیکول و ناحیه سلول T، فعال‌شدن بعدی سلول‌های B به کمک سلول‌های T کمکی می‌تواند در دو جایگاه گوناگون رخ دهد، یکی بیرون فولیکول‌ها در یک کانون خارج فولیکولی و دیگری در مراکز زایای فولیکول‌ها. ماهیت پاسخ سلول B در این جایگاه‌ها متفاوت است (جدول ۱-۱۲).

فعال شدن خارج فولیکولی سلول B

فعال‌شدن سلول B در کانون خارج فولیکولی یک پاسخ آنتی‌بادی اولیه به آنتی‌ژن‌ها را فراهم می‌آورد و تشکیل آهسته‌تر اما در عین حال کارآمدتر پاسخ مرکز زایا را سازماندهی می‌کند. کانون‌های خارج فولیکولی فعال‌شدن سلول‌های B که وابسته به T می‌باشند آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی پایین می‌سازند که می‌توانند در بدن گردش کرده و پخش شدن یک عفونت را محدود کنند. پاسخ خارج فولیکولی، هم‌چنین ایجاد سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) را یاری می‌کنند که به فولیکول‌ها مهاجرت کرده و برای شکل‌گیری مرکز زایا مورد نیاز می‌باشند. بعضی از سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن نیز از کانون خارج فولیکولی به فولیکول باز می‌گردند، در شکل‌گیری مرکز زایا شرکت می‌کنند و دچار تغییراتی می‌شوند که نتیجه آن پاسخ آنتی‌بادی قوی‌تر و با طول عمر بیشتر می‌باشد. هر یک از چنین کانون‌هایی خارج فولیکولی در بخش‌های خارجی پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS) غنی از سلول T و یا بین ناحیه سلول T و پالپ قرمز قرار دارند. این مجموعه‌های سلولی را اغلب کانون‌های PALS[2] می‌گویند. کانون‌های وابسته به T مشابهی نیز در ناحیه مرکزی (مدولا) گره‌های لنفاوی مشاهده می‌شود. سلول‌های B که با CD40L مربوط به سلول‌های T کمکی در کانون‌های خارج فولیکولی، فعال شده‌اند، دچار تعویض ایزوتایپ محدود می‌شوند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی گردشی، به نام پلاسمابلاست، و پلاسماسل‌های بافتی که در کانون‌های خارج فولیکولی تولید می‌شوند، اغلب دارای طول عمر کوتاهی هستند و توانایی مهاجرت به جایگاه‌های دور مانند مغز استخوان را ندارند. مقدار اندک آنتی‌بادی که در این کانون‌ها تولید می‌شود در تشکیل مجموعه ایمنی

1. Latent membrane protein
2. PALS foci

جدول ۱-۱۲. پاسخ‌های سلول B در مرکز زایا و نواحی خارج فولیکولی

ویژگی	فولیکولی - مرکز زایا	خارج فولیکول
مکان	فولیکول‌های ثانویه	ناحیه مدولای گره‌هایهای لنفاوی و در اتصالات بین ناحیه سلول T و پالپ قرمز طحال
پیام‌های CD40	لازم است	لازم است
کمک سلول‌های T تخصص‌یافته	سلول‌های T_{FH} در مرکز زایا	سلول‌های T کمکی خارج فولیکولی
بیان AID	بله	بله
تعویض کلاس	بله	بله
هایپرموتاسیون سوماتیک	به میزان زیاد	به میزان کم
میل پیوندی آنتی‌بادی	زیاد	کم
سلول‌های B تمایزیافته نهایی	پلاسماسل‌های با طور عمر طولانی وسلول‌های خاطره	پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه (طول عمر تقریبی ۳ روز)
عوامل رونویسی سلول B	Bcl-6	Blimp-1

اختصارات: AID= سیتیدین دِآمیناز القائی در اثر فعال‌شدن؛ Bcl-6= لنفوم ۵ سلول B؛ Blimp-1= پروتئین‌بلوغ نوع ۱ القا شده با لنفوسیت B؛ IL-21R= گیرنده اینترلوکین ۲۱؛ MALT= بافت لنفوئید و بسته به مخاط؛ T_{FH}= سلول T کمکی فولیکولی

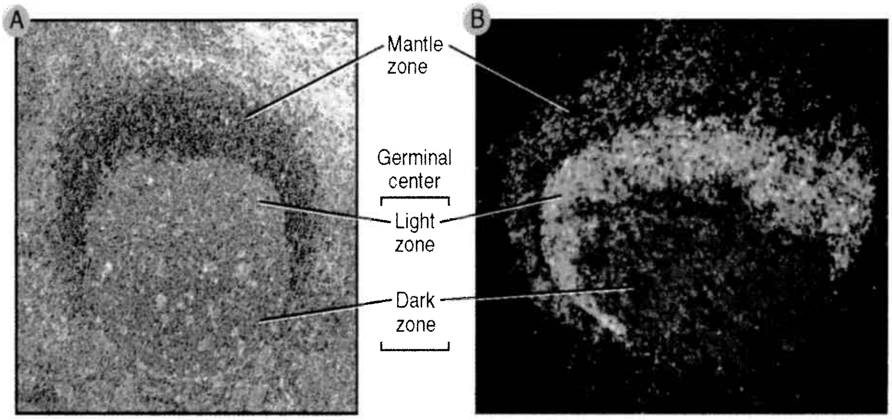
(حاوی آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و شاید کمپلمان) که با سلول‌های دندریتیک فولیکولی در فولیکول‌های لنفاوی به دام می‌افتند، نقش دارند. سپس سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) کموکاین‌ها را آزاد می‌کنند، شاید در پاسخ به مجموعه‌های ایمنی که تعداد کمی از سلول‌های B فعال‌شده (شاید تنها یک یا دو) از کانون خارج فولیکولی به فولیکول می‌شود که موجب آغاز واکنش مرکز زایا می‌گردد.

واکنش مرکز زایا

رویدادهایی که مشخصه پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی می‌باشند، شامل بلوغ میل پیوندی، تعویض ایزوتایپ و تولید سلول‌های B خاطره و تمایز پلاسماسل با طول عمر طولانی به‌طور عمده در مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی روی می‌دهند. تکامل مراکز زایا و فرآیند پیچیده تنوع ژنتیکی سلول‌های B فعال‌شده و نیز بقای شایسته‌ترین سلول‌ها که در این جایگاه رخ می‌دهد را واکنش مرکز زایا می‌نامند.

نزدیک به ۴ تا ۷ روز پس از آغاز پاسخ وابسته به T سلول B، مراکز زایا شکل می‌گیرند. در این هنگام، تعدا کمی از سلول‌های B که در کانون‌های خارج فولیکولی فعال شده‌اند به فولیکول بازگشته و به سرعت تکثیر خود را شروع می‌کنند که ناحیه‌ای جداگانه را درون فولیکول شکل می‌دهند (شکل ۱۱-۱۲). این ناحیه توسط ریخت‌شناسان، مرکز زایا[1] نامیده شد، زیرا پیش از آنکه اهمیت کاربردی آن شناخته شود، اعتقاد بر این بود که سلول‌های تازه‌ای در آنجا ساخته می‌شوند و هر مرکز زایایی که به‌طور کامل شکل گرفته، دارای سلول‌های است که از همان یک یا چند کلون سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن، مشتق شده‌اند. درون مرکز زایا یا یک ناحیه تاریک وجود دارد که بی‌شماری از سلول B در حال تکثیر با سرعت زیاد، در آن دیده می‌شود، مدت زمانی که طول می‌کشد تا این سلول‌های B در حال تکثیر در مرکز زایا (سنتروبلاست[2] نیز نامیده می‌شوند) دو برابر شوند، ۶ تا ۱۲ ساعت برآورد می‌شود که با این حساب طی ۵ روز از یک لنفوسیت منفرد، به تعداد ۵۰۰۰ نسل به‌وجود می‌آید. این نسل‌های سلول‌های B در حال تکثیر که در مراکز زایا وجود دارند، سلول‌های کوچکتری هستند (گهگاه سنتروسیت[3] خوانده می‌شوند که دچار تمایز و فرآیندهای گزینش در ناحیه روشن می‌شوند که به‌زودی

1. Germinal center
2. Centroblast
3. Centrocyte



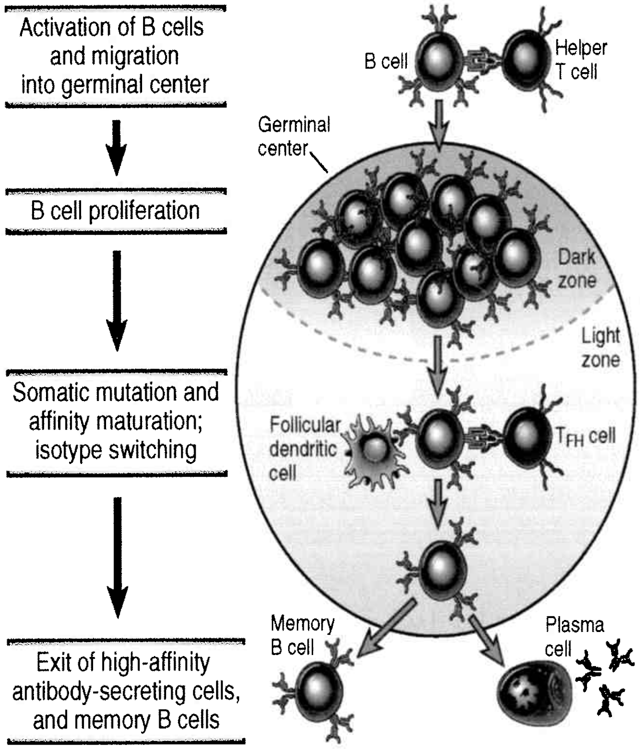
شکل ۱۱-۱۲. مراکز زایا در بافت‌های لنفوئید ثانویه. A. مرکز زایا در داخل فولیکول یک ناحیه قاعده‌ای تاریک و ناحیه روشن مجاور آن دارد. ناحیه پوششی سرچشمه فولیکول می‌باشد که مرکز زایا در درون آن شکل گرفته است. **B.** اجزای سلولی مرکز زایا. فولیکول ثانویه با آنتی‌بادی ضد CD23 (سبزرنگ) رنگ‌آمیزی شده است. سلول‌های دندریتیک فولیکولی در ناحیه روشن مرکز زایا به‌صورت درخشان رنگ‌آمیزی شده‌اند و سلول‌های B مبتدی در ناحیه پوششی به‌صورت کم‌رنگ، رنگ گرفته‌اند. Anti-ki67 (قرمز رنگ) که سلول‌های در حال تکثیر را شناسایی می‌کند، بلاست‌های سلول B فعال از نظر تقسیم میتوز را در ناحیه تاریک مرکز زایا رنگ‌آمیزی نموده است.

شرح داده خواهد شد). سلول‌های B در مراکز زایا یک عامل سرکوب‌کننده رونویسی به نام Bcl-6 (ژن ۶ لنفومای سلول B) را بروز می‌دهند که نقش آن را بعدها، هنگامی که تنظیم رونویسی تعیین‌کننده سرنوشت سلول B را شرح می‌دهیم، بیان خواهد شد.

ساختان فولیکول‌های لنفوئید و واکنش مراکز زایا درون فولیکول‌ها به حضور سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) بستگی دارد. سلول‌های دندریتیک فولیکولی فقط در فولیکول‌های لنفوئید یافت می‌شوند و گیرنده‌های کمپلمان (CR1، CR2 و CR3) و گیرنده‌های ناحیه Fc را در سطح خود بروز می‌دهند. همه این مولکول‌ها در گزینش لنفوسیت‌های B مرکز زایا درگیر هستند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی مولکول‌های MHC کلاس II را در غشای خود بروز نمی‌دهند و منشأ آن‌ها از پیش‌تازهای مغز استخوان نیست. برخلاف نام آن‌ها، با سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده MHC کلاس II که آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌ها گرفته و به اعضای لنفوئید منتقل می‌کنند که در آنجا پپتیدها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، فرق دارند. زوائد بلند سیتوپلاسمی سلول‌های دندریتیک فولیکولی یک شبکه توری مانند را شکل می‌دهد که مراکز زایا پیرامون آن‌ها شکل می‌گیرند.

واکنش مرکز زایا شامل مراحلی پی‌درپی است(شکل ۱۲-۱۲)، سلول‌های B در حال تکثیر، در ناحیه تاریک مرکز زایا گرد هم می‌آیند که نه سلول‌های FDC وجود دارند و نه سلول‌های T. آن نسل[1] از سلول‌های B کوچک که در حال تقسیم نیستند به نزدیکی ناحیه روشن مهاجرت می‌کنند که در آنجا با سلول‌های FDC فراوان و نیز سلول‌های T_{FH} در تماس نزدیک قرار می‌گیرند و در اینجا رویدادهای گزینش بعدی رخ می‌دهد. به حاشیه سلول‌های B مبتدی در فولیکول که گرداگرد مرکز زایا را فرا می‌گیرند، ناحیه حاشیه‌ای[2] می‌گویند. تشکیل مرکز زایا به CD40L روی سلول‌های T_{FH} وابسته است که با CD40 موجود در سطح سلول‌های B برهم‌کنش می‌دهد. این برهم‌کنش‌ها برای تکثیر سلول هایB حیاتی می‌باشند که برای افزایش سلول‌های B درون مراکز زایا و نیز برای تعویض ایزوتایپ و بلوغ میل پیوندی مورد نیاز می‌باشد. تشکیل مراکز زایا در

1. Progeny
2. Mantle zone

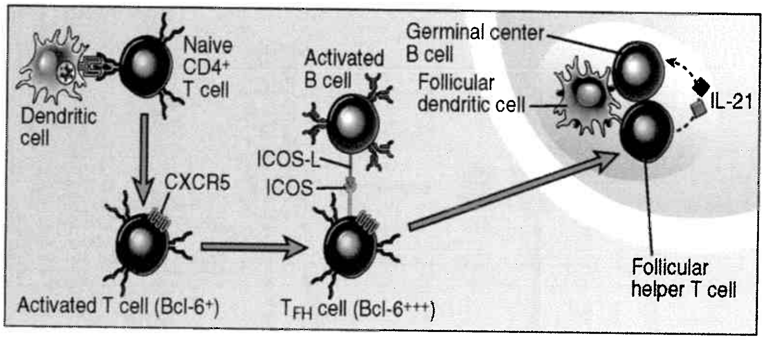


شکل ۱۲-۱۲. واکنش مرکز زایا در گره لنفی. سلول‌های B که با سلول‌های T کمکی در کناره فولیکول فعال شده‌اند به داخل فولیکول مهاجرت نموده و پس از تکثیر، ناحیه تاریک مرکز زایا را شکل می‌دهد. سلول‌های B مرکز زایا دچار تعویض ایزوتایپ وسیع می‌شوند. جهش‌های سوماتیک ژن‌های V ایمونوگلوبولین در این سلول‌های B رخ داده و سلول‌های مزبور به داخل ناحیه روشن مهاجرت می‌نمایند. در محل اخیر، آن‌ها با سلولهای دندریتیک فولیکولی عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T_{FH} مواجه می‌شوند. سلول‌های B با بیش‌ترین میل پیوندی برای بقا انتخاب می‌شوند و سپس آن‌ها به سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی یا سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی از فولیکول خارج شده وبه‌صورت پلاسماسل‌های با طور عمر طولانی در مغز استخوان جایگیری می‌کنند و سلول‌های B خاطره وارد گردش می‌شوند.

انسان‌ها و موش‌های دارای نقص ژنتیکی در تکامل یا فعال‌شدن سلول T و جهش‌هایی که هم در CD40 و هم لیگاندش (که بیش‌تر توضیح داده شد) می‌باشند، دچار نقص است.

القای سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH})

طی ۴ تا ۷ روز پس از برخورد با آنتی‌ژن به سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن موجب می‌شوند که بعضی از سلول‌های T از پیش فعال‌شده به سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) تمایز می‌یابند که سطوح بالایی از گیرنده کموکاین CXCR5 را بروز می‌دهند و به‌دنبال CXCL13 به فولیکول‌های لنفوئید، کشانده می‌شوند. CXCL13 لیگاند CXCR5 بوده و نقش‌های مهمی در شکل‌گیری مرکز زایا و کارکرد آن بازی می‌کند. سلول‌های T_{FH} افزون بر CXCR5، مولکول ICOS (کمک محرک القایی)، PD-1 (مرگ برنامه‌ریزی شده -۱)، سایتوکاین IL-21 و عامل رونویسی Bcl-6 را بروز می‌دهند. سلول‌های T_{FH} فنوتایپی دارند که آن‌ها را از سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 (از دیگر زیرگروه‌های اجرایی سلول T) جدا می‌کند (بازگشت به فصل ۱۰).



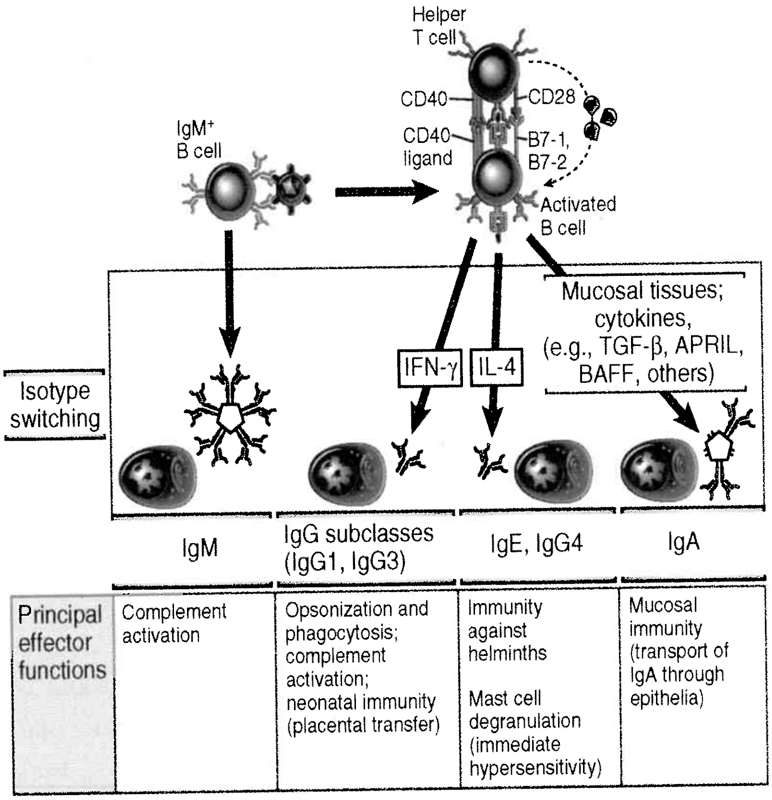
شکل ۱۳-۱۲. رویدادهای مولکولی در ایجاد سلول‌های T کمکی فولیکولی. ایجاد سلول‌های T_{FH} نیازمند فعال‌شدن چند مرحله‌ای سلول‌های T، نخست با سلول‌های دندریتیک و سپس سلول‌های B فعال‌شده می‌باشد. سلول‌های T_{FH} تمایز یافته به مراکز زایا مهاجرت کرده و در آنجا سلول‌های B را فعال می‌کنند.

تمایز سلول‌های T_{FH} از سلول‌های $CD4^+$ نیازمند دو مرحله است: فعال‌شدن آغازین با سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده آنتی‌ژن و فعال‌شدن بعدی به کمک سلول‌های B (شکل ۱۳-۱۲). انتخاب بین سرنوشت سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 از یک‌سو و سرنوشت سلول‌های T_{FH} از سوی دیگر به‌طور مجزایی به قدرت برهم‌کنش آغازین بین پپتیدهای متصل به مجموعه‌های MHC کلاس II روی سلول دندریتیک و گیرنده سلول T روی سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی بستگی دارد. فعال‌شدن قدرتمند TCR با سلول دندریتیک موجب القای بیان عامل مهارکننده رونویسی Bcl-6 و مقادیر اندک زنجیره آلفای (α) گیرنده اینترلوکین ـ ۲ (IL-2R) بر روی سلول‌های $CD4^+$ T می‌گردد. این بیان آغازین سطوح متوسط Bcl-6 در ترکیب با پیام‌رسانی ضعیف IL-2R مانع از به‌دست آوردن سرنوشت سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 می‌شود. بعضی از این سلول‌های T فعال‌شده شروع به بروز CXCR5 می‌کنند. تمایز سلول‌های T_{FH} با فعال‌شدن سلول‌های T_{FH} نارس به کمک سلول‌های B فعال‌شده، کامل می‌گردد. تعدادی از مولکول‌های موجود بر سطح سلول‌های B و سلول‌های T کمکی شناخته شده‌اند که نقش‌های کلیدی در ایجاد سلول‌های T_{FH} بازی می‌کنند. کمک محرک ICOS که با خانواده CD28 مربوط است و بر روی سلول‌های T_{FH} بروز می‌یابد، برای واکنش مرکز زایا ضروری است. برهم‌کنش ICOS با لیگاند ICOS (ICOS-L) موجود بر روی سلول‌های B فعال‌شده موجب افزایش تمایز سلول‌های T به سلول‌های T_{FH} می‌شود.

برهم‌کنش‌های بین سلول‌های B فعال‌شده و سلول‌های T کمکی با اینتگرین‌ها و اعضایی از خانواده کمک محرک‌ها SLAM، میانجی‌گری می‌شوند. یک مولکول پیام‌رسانی که مربوط به این خانواده پروتئین‌های SLAM در سلول‌های T_{FH} می‌باشد، SAP نامیده می‌شود. پیام‌رسانی SAP بروز تنظیم‌کننده‌های رونویسی، به‌ویژه Bcl-6 را پایدار می‌کند که برای تکامل سلول‌های T_{FH} مورد نیاز می‌باشند. در بیماران مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X دچار جهش می‌شود که با نقایص در پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T سایتوتوکسیک همراه می‌باشد (بازگشت به فصل ۲۱).

سایتوکاین شاخص سلول‌های T_{FH}، IL-21 می‌باشد. این سایتوکاین برای تکامل مرکز زایا و ایجاد پلاسماسل در واکنش مرکز زایا مورد نیاز می‌باشد. IL-21 ترشح شده از سلول‌های T_{FH}، رویدادهای گزینش سلول B در مرکز زایا و نیز تمایز سلول‌های B فعال‌شده به پلاسمابلاست‌ها را آسان‌تر می‌کند. افزون بر IL-21، سلول‌های T_{FH} دیگر سایتوکاین‌ها مانند IFN-γ یا IL-4 و به احتمال زیاد سطوح اندکی IL-17 را ترشح می‌کنند و تمام این سایتوکاین‌ها در تعرویض ایزوتایپ شرکت می‌کنند.

سلول‌های T_{FH} چندین نقش مهم در فعال‌سازی و تمایز سلول‌های B در واکنش مرکز زایا، بازی می‌کنند. این



شکل ۱۴-۱۲. تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین Ig. سلول‌های B فعال‌شده با پیام‌های (CD40L و سایتوکاین‌ها) حاصل از سلول T کمکی، دچار تعویض ایزوتایپ Ig به ایزوتایپ‌های مختلف می‌شوند. این ایزوتایپ Ig عملکردهای اجرایی متفاوتی دارند. نمونه‌های برگزیده از ایزوتایپ‌های تعویض شده در شکل نشان داده شده است. نقش IFN-γ در جهت‌دهی به وقایع تعویض ایزوتایپ اختصاصی فقط در جوندگان ثابت شده است.

نقش‌ها به چندین پیام بستگی دارند که عبارتند از ICOSL، CD40L و IL-21 که در ادامه با جزئیات بیش‌تر شرح داده می‌شوند.

تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین

در پاسخ‌های وابسته به T، بعضی از نسل‌های سلول‌های B فعال‌شده که IgM و IgD در غشای خود دارند، دچار تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین آنتی‌بادی می‌شوند. این عمل منجر به تغییر کلاس زنجیره سنگین و در نتیجه تولید آنتی‌بادی‌هایی با زنجیره‌های سنگین گاما (γ)، آلفا (α) و اپسیلون (ε) می‌شود (شکل ۱۴-۱۲). بعضی از تعویض‌های ایزوتایپ در سلول‌های B در کانون خارج فولیکولی به کمک سلول‌های T کمکی خارج فولیکولی هدایت‌شده و در مراکز زایا بیش‌تر توسط سلول‌های T_{FH} تحریک می‌شود. توانایی سلول‌های B برای تولید ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی، باعث انعطاف‌پذیری قابل توجهی در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود. این امر با تولید آنتی‌بادی‌ها با فعالیت‌های اجرایی مختلف که در دفاع بر ضد انواع گوناگون عوامل عفونت‌زا را نقش دارند، محقق می‌شود. سلول‌های B ایزوتایپ آنتی‌بادی تولید خود را با تغییر در نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین تغییر می‌دهند اما اختصاصیت آنتی‌بادی‌ها (که با نواحی متغیر مشخص می‌شود) بدون تغییر باقی می‌ماند. سازوکارهای مولکولی

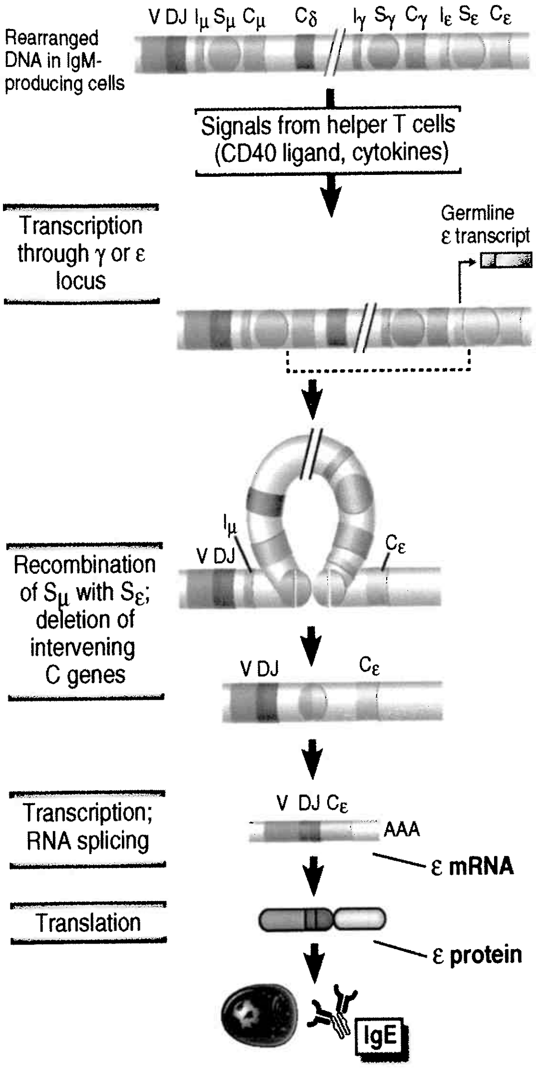
که باعث تغییر در نواحی ثابت زنجیره سنگین می‌شوند در زیر گفته خواهد شد.

تعویض ایزوتایپ در پاسخ به انواع گوناگون میکروب‌ها از راه سایتوکاین‌های سلول‌های T کمکی که با این میکروب‌ها فعال شده‌اند صورت می‌گیرد. IFN-γ سلول‌های B را برای تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی به IgG (در موش به بهترین شکل ثابت شده است) و IL-4 برای تعویض به IgE را تحریک می‌کند. در پاسخ به بسیاری از ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی ساخت آنتی‌بادی‌های IgG القا می‌شد که از ورود میکروب‌ها به سلول‌های میزبان جلوگیری کرده و نیز بیگانه‌خواری را در سلول‌های بیگانه‌خوار تقویت می‌کند. ویروس‌ها و بسیاری از باکتری‌ها سلول‌های T کمکی از زیرگروه T_H1 را فعال می‌کنند که ساخت سایتوکاین IFN-γ و نیز به احتمال زیاد القای سلول T_{FH} را برای افزایش مقادیر IFN-γ، موجب می‌شوند. پاسخ هومورال به بسیاری از کرم‌های انگلی به‌طورعمده با آنتی‌بادی‌های IgE صورت می‌پذیرد که در حذف کرم‌ها با میانجی‌گری ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها شرکت دارد (بازگشت به فصل‌های ۱۳ و ۱۶). آنتی‌بادی‌های IgE هم‌چنین واکنش ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) را میانجی‌گری می‌کنند (بازگشت به فصل ۲۰). کرم‌ها به احتمال زیاد بر تمایز سلول‌های T_{FH} تأثیر گذاشته و این سلول‌های کمکی را برای ساخت سایتوکاین‌های نوع T_H2 در طی واکنش مرکز زایا، تحریک می‌کنند. افزون بر این، سلول‌های B در جایگاه‌های آناتومی متفاوت، سلول‌های B در جایگاه‌های آناتومی متفاوت، ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها را تولید می‌نمایند. به‌طور اختصاصی سلول‌های B در بافت‌های مخاطی IgA ترشح می‌کنند. IgA کلاسی از آنتی‌بادی‌ها است که به‌طور کارآمدی از طریق اپی‌تلیال به درون ترشحات مخاطی منتقل می‌شود و در ین محل بر ضد میکروب‌هایی که قصد ورود از میان سطوح اپی‌تلیال را دارند، وارد عمل می‌شود (بازگشت به فصل ۱۴). تعویض ایزوتایپ به IgA در اثر عامل تغییر رشد ـ بتا (TGF-β) که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها مانند سلول‌های T کمکی در بافت‌های مخاطی و دیگر بافت‌ها تولید می‌شود، تحریک می‌گردد. سایتوکاین‌های خانواده TNF مانند APRIL و BAFF هم‌چنین تعویض ایزوتایپ به IgA را تحریک میک نند. به دلیل آن‌که این سایتوکاین‌ها از سلول‌های میلوئید تولید می‌شوند آن‌ها می‌توانند پاسخ‌های IgA را در غیاب کمک سلول T تحریک نمایند. بعضی از افراد که نوع جهش‌یافته ژن TACI (ژن TACI گیرنده این سایتوکاین‌ها را رمز می‌کند) را به ارث می‌برند، دچار کمبود انتخابی تولید IgA می‌شوند (بازگشت به فصل ۲۱).

پیام‌های CD40 در القای تعویض ایزوتایپ، با سایتوکاین‌ها همکاری می‌کنند. CD40 منجر به فعال‌شدن آنزیم دِآمیناز القایی با فعال‌شدن (AID) که در ادامه توضیح داده خواهد شد، می‌شود. این آنزیم هم برای تعویض ایزوتایپ و هم بلوغ میل پیوندی ضروری است. با مطالعه موش‌ها و افراد فاقد CD40، CD40L یا AID، نیاز به پیام‌رسانی CD40 و AID برای تسریع تعویض ایزوتایپ در سلول‌های B ثابت شده است. در همه این موارد پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، آنتی‌بادی‌های IgM می‌باشد و تعویض ایزوتایپ به ایزوتایپ‌های دیگر محدود است.

سازوکار مولکولی تعویض ایزوتایپ روندی است که نوترکیبی تعویضی نام دارد. در این روند، قطعه ژن VDJ که V زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین را رمز می‌کند، بازآرایی شده و به قطعه ژن ناحیه C بعدی متصل می‌شود و DNA بین نها حذف می‌شود (شکل ۱۵-۱۲). این وقایع نوترکیبی DNA، توالی‌های نوکلئوتیدی به نام **نواحی تعویض**[۱] شرکت دارند. این نواحی در اینترون‌های بین C و J در انتهای ۵ هر یک از جایگاه‌های C_H (به‌جز ژن δ) قرار دارند. نواحی تعویض ۱ تا ۱۰ کیلوباز طول داشته و تعداد فراوانی از توالی‌های تکرارشونده DNA غنی از GC دارند. نواحی تعویض در فرادست هر یک از ژن‌های زنجیره سنگین قرار دارند. فرادست هر ناحیه تعویض یک اگزون کوچک به نام اگزون I (آغازگر[۲] رونویسی) وجود دارد که بیش از آن راه‌انداز (پروموتر) ناحیه I قرار گرفته است. پیام‌های CD40 و سایتوکاین‌ها سبب القای رونویسی از اگزون I ناحیه تعویض و اگزون‌های C_H مجاور می‌شوند. این رونوشت‌ها، موسوم به

1. Switch regions 2. Initiator

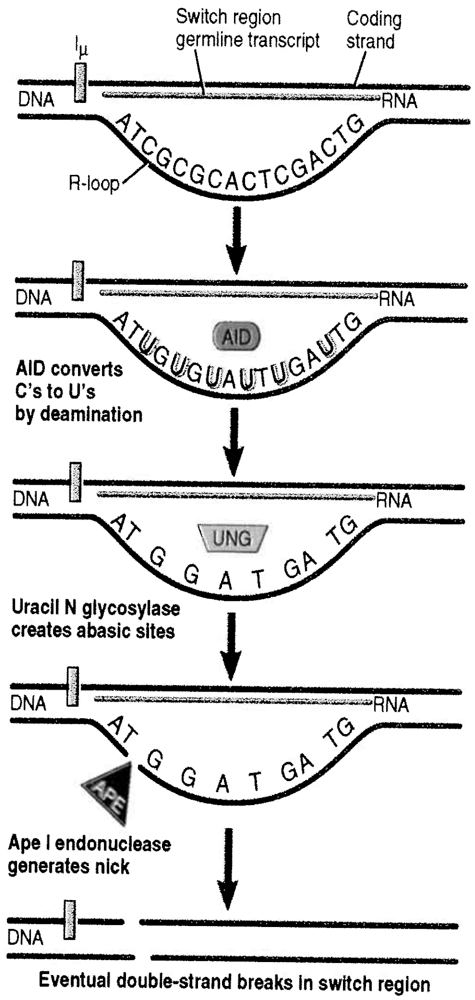


شکل ۱۵-۱۲. سازوکارهای تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین. هنگامی که سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن با پیام‌های سلول T کمکی (CD40L و در این مثال IL-4) مواجه می‌شوند، دچار تعویض ایزوتایپ به ایزوتایپ دیگر Ig (در این مثال، IgE) می‌گردند. این محرک‌ها سبب آغاز رونویسی ژن رده زاینده از جایگاه ژنی I_ε-S_ε-C_ε می‌گردند. حذف ژن‌های CH نزدیک در یک حلقه DNA منجر به ناحیه تعویض برای نوترکیبی اگزون VDJ با ژن C_ε می‌شود. نواحی S_μ یا S_γ نشان داده شده است. اگرچه ژن δ (دلتا) نشان داده نشده است. در انسان ناحیه‌ای شبه تعویض در فرادست ژن δ وجود دارد که دارای نقش عملکردی است و I_μ و I_ε جایگاه آغاز رونویسی ژن پایه می‌باشد (شایان توجه است که چندین ژن $C\gamma$ بین C_δ و C وجود دارد که در این قسمت نشان داده نشده است).

رونوشت‌های ژن رده زاینده (ژرم‌لاین) می‌باشند. آن‌ها پروتئین خاصی را رمز نمی‌کنند اما برای تعویض ایزوتایپ لازم می‌باشند. رونوشت‌های ژن رده زاینده، هم در جایگاه ژنی μ و هم در جایگاه‌های ژنی فرودست زنجیره سنگین در سلول‌های B فعال‌شده که برای تعویض ایزوتایپ القا شده‌اند، وجود دارند. در هر ناحیه تعویض ویژه، رونوشت‌های ژن زاینده اولیه، ایجاد شکاف‌های DNA دورشته‌ای را تسهیل می‌کنند. همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود، شکاف DNA در فرادست ناحیه تعویض μ به شکاف ناحیه فرودست انتخاب شده متصل می‌شود. پیامد این وقایع، نوترکیبی اگزون VDJ بازآرایی شده فرادست ناحیه تعویض μ در سلول‌های B تولیدکننده IgM با ناحیه تعویض فرودست که از نظر رونویسی فعال است، می‌باشد. سایتوکاین‌ها، رونویسی ژن رده زاینده را از ناحیه ویژه C_H تعیین می‌کنند، برای نمونه IL-4 رونویسی ژن زاینده اولیه را از جایگاه ژنی I_ε-S_ε-C_ε القا می‌نماید (بازگشت به شکل ۱۵-۱۲). این امر ابتدا منجر به تولید رونویسی‌های ژن رده زاینده ε در سلول B بروزدهنده IgM می‌شود و سپس باعث نوترکیبی ناحیه تعویض S_μ یا ناحیه تعویض S_ε می‌شود. DNA حد واسط و اگزون VDJ مجاور C_ε قرار

می‌گیرد. آنتی‌بادی IgE تولیدشده دارای ناحیه V یکسان با IgM اصلی تولیدشده در سلول B هستند.

آنزیم کلیدی برای تعویض ایزوتایپ (و بلوغ میل پیوندی که در ادامه کتاب شرح داده می‌شود). دِآمیناز القایی با فعال‌شدن[1] (AID) است. همچنانکه پیش‌تر یادآوری کردیم، بیان AID به‌طور عمده از راه پیام‌های CD40 از سلول‌های T_{FH}، فعال می‌شود. آنزیم، سیتوزین‌ها را در DNA تک رشته‌ای الگو دِآمینه می‌کند و بنیان‌های C را به بنیان‌های اوراسیل (U) تبدیل می‌کند (شکل ۱۶-۱۲). نواحی تعویض، غنی از بازهای G و C هستند. رونویسی نواحی تعویض، تمایل به تشکیل هیبریدهای پایداری از DNA-RNA دارند که شامل DNA رشته رمزکننده (بالایی) می‌باشد. سپس آزادشدن رشته پایین یا رشته غیرالگو سبب تشکیل یک حلقه DNA تک رشته‌ای باز به نام حلقه R می‌شود. حلقه R جایگاهی است که تعداد زیادی بنیان C (سیتورین) در توالی DNA تعویض ایزوتایپ، با AID به بنیان U (یوراسیل) تبدیل می‌گردند. آنزیمی به نام یوراسیل N گلیکوزیلاز (UNG) بنیان‌های U را برداشته و موجب ایجاد جایگاه‌های بدون باز می‌شود. اندونوکلئاز ApeI و احتمال می‌رود اندونوکلئازهای دیگر جایگاه‌های بدون باز مزبور را شکسته و در هر یک از این جایگاه‌ها یک شکاف[2] ایجاد کنند. بعضی شکاف‌ها در زنجیره بالایی در یک الگوی وابسته به AID رخ می‌دهند، اما نحوه بروز آن‌ها کم‌تر شناخته شده است. شکاف‌ها در هر دو رشته در شکستگی‌های دورشته‌ای در ناحیه S_μ و در جایگاه ژنی تعویض فرودست که در تعویض ایزوتایپ خاصی نقش دارند، شرکت می‌کنند. شکستگی‌های دورشته‌ای در دو ناحیه تعویضی با استفاده از یک ماشین ترمیم‌کننده شکست DNA دورشته‌ای با اتصال انتهاهای غیرهمسان (غیرهمولوگ)، درکنار یکدیگر قرار می‌گیرند (ترمیم می‌شوند). در این فرآیند، DNA بین دو ناحیه حذف شده و نتیجه خالص آن است که ناحیه V بازآرایی شده اولیه، در کنار نواحی ثابت جدیدی قرار داده می‌شود.



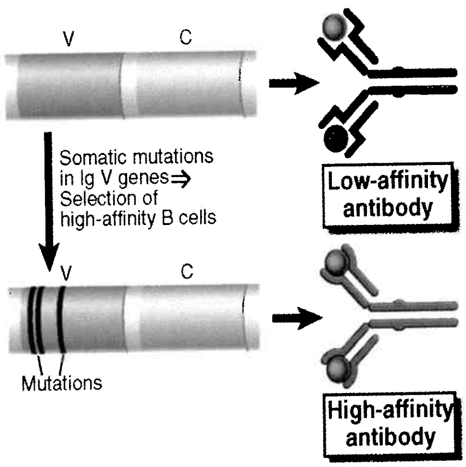
شکل ۱۶-۱۲. سازوکاری که با آن AID و رونویسی از ژن پایه به منظور ایجاد شکستگی‌های دورشته‌ای در نواحی تعویض، با یکدیگر همکاری می‌کنند. رونوشت‌های ژن رده زاینده، هیبریدهای RNA و DNA در ناحیه تعویض تشکیل داده و AID بنیان‌های سیتوزین را برای ایجاد بنیان‌های یوراسیل در DNA تک رشته‌ای، دِآمینه می‌کند. یوراسیل N گلیکوزیلاز (UNG) بنیان‌های یوراسیل را برای ایجاد جایگاه‌های بدون باز، برداشته که در آنجا اندونوکلئاز APeI، برش‌هایی را ایجاد می‌کند که به شکستگی دورشته‌ای می‌انجامد.

1. Activation-induced deaminase
2. Nick

بلوغ میل پیوندی[1]: جهش سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلوبولین و گزینش سلول‌های B با میل پیوندی زیاد

بلوغ میل پیوندی روندی است که سبب افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن خاص می‌شود. این پدیده در پاسخ ایمنی هومورال وابسته به T روی می‌دهد و در اثر جهش سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و سپس گزینش سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی با بیش‌ترین میل پیوندی صورت می‌گیرد. روند بلوغ میل پیوندی، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌نماید که توانایی اتصال آن‌ها به آنتی‌ژن‌های افزایش یافته است. بنابراین به‌طور کارآمدتری میکروب‌ها را خنثی و حذف می‌کنند (شکل ۱۷-۱۲). سلول‌های T کمکی و برهم‌کنش‌های CD40:CD40L برای پیشبرد بلوغ میل پیوندی لازم هستند و از این رو بلوغ میل پیوندی فقط در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی روی می‌دهد.

در سلول‌های B در حال تکثیر در ناحیه تاریک مرکز زایا، ژن‌های V ایمونوگلوبولینی (Ig) به میزان



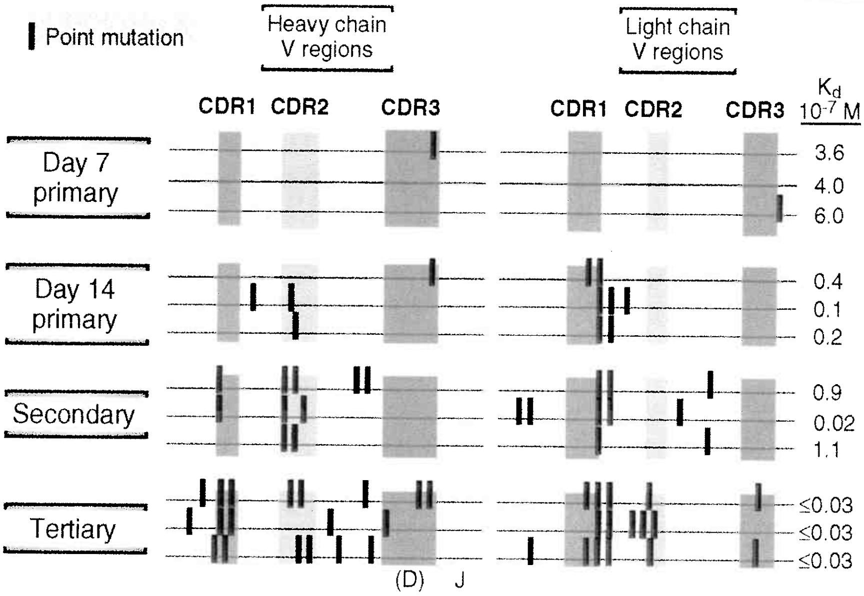
شکل ۱۷-۱۲. مروری بر بلوغ میل پیوندی. در مراحل اولیه پاسخ ایمنی، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی کم تولید می‌شوند. طی واکنش‌های مرکز زایا، جهش‌های سوماتیک در ژن‌های V ایمونوگلوبولین و انتخاب سلول‌های B جهش‌یافته با گیرنده دارای میل پیوندی زیاد، آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن تولید می‌شوند.

فوق‌العاده زیاد دچار جهش‌های نقطه‌ای می‌شوند. برآورد می‌شود که این میزان ۱ جهش در $۱۰^۳$ جفت باز ژن V در هر تقسیم سلول باشد. این مقدار هزار برابر بیش‌تر از میزان وقوع جهش خودبه‌خودی در دیگر ژن‌های پستانداران می‌باشد به‌همین دلیل جهش در ژنها V ایمونوگلوبولینی هایپرموتاسیون[2] سوماتیک نیز نامیده می‌شود. ژن‌های V زنجیره‌های سنگین و سبک بارز شده در هر سلول B در مجموع ۷۰۰ نوکلئوتید دارند. بنابراین جهش‌ها در نواحی V بارز شده با میزان متوسطی، در حدود یک جهش در هر تقسیم سلولی، تجمع می‌یابند. وقوع جهش که ژن IgV در نسل‌های سلول‌های B نیز ادامه می‌یابد که پیامد این تجمع هر چه بیش‌تر جهش‌ها در هر کلون سلول B در طی عمر خود در مرکز زایا می‌باشد. برآورد می‌شود که در اثر جهش‌های سوماتیک، توالی نوکلئوتیدی آنتی‌بادی‌های IgG مشتق از هر کلون سلول B در حدود ۵ درصد با توالی پایه تفاوت داشته باشد. این میزان به‌طور معمول سبب جایگزینی حدود ۱۰اسیدآمینه در روند ترجمه می‌شود. چندین ویژگی این جهش‌ها قابل توجه است. نخست این‌که، جهش‌ها در نواحی V به‌طور عمده در نواحی تعیین مکمل متصل‌شونده به آنتی‌ژن، تجمع می‌یابند (شکل ۱۸-۱۲). دوم آن‌که، جهش‌ها در IgG بیش‌تر از IgM می‌باشد و سوم این‌که، حضور جهش‌ها با افزایش میل پیوندی آنتی بادی‌های تولیدشده در مقابل آنتی‌ژن، همراه است.

سازوکارهای اساسی جهش سوماتیک در ژن‌های Ig به‌خوبی شناخته نشده‌اند. اما آن‌چه مشخص است DNA مربوط به اگزون VDJ بازآرایی شده Ig بسیار مستعد جهش یافتن می‌شود و شاید نشان‌دهنده افزایش استعداد این ناحیه می‌شوند، باشد. آنزیم AID، که پیش‌تر بیان شد. نقش مهمی در بلوغ میل پیوندی دارد. AID نوعی DNA دِآمیناز است که در مناطق مستعد جهش سبب تبدیل بنیان‌های C به بنیان‌های U می‌گردد. یوراسیل‌ها ممکن است طی همانندسازی DNA به تیمین تغییر یابند و بدین روش نوعی جهش شایع C به T تولید می‌شود. هم‌چنین یوراسیل احتمال دارد با یوراسیل N- گلیکوزیلاز (UNG) برداشته

---

1. Affinity maturation 2. Hypermutation



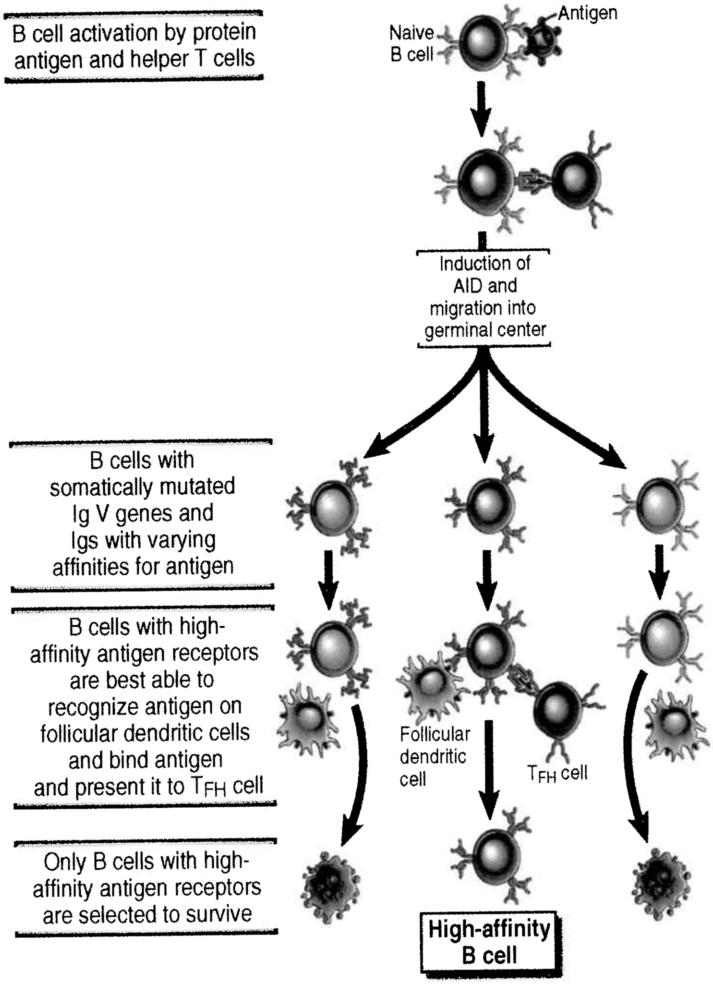
شکل ۱۸-۱۲. جهش‌های سوماتیک در ژن‌های V ایمونوگلوبولین. هیبریدوماها از سلول‌های طحالی موشی که ۷ یا ۱۴ روز پیش‌تر با کونژوگه هاپتنی (به نام اکسازولون) ایمن شده‌اند، تهیه می‌شوند و پس از ۲ یا ۳ بار ایمنی‌زایی با همان آنتی‌ژن از سلول‌های طحالی جدا می‌شوند. هیبریدوماهای تولیدکننده آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی اکسازولون را خالص می‌کنند و توالی ژن‌های ناحیه متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک آن‌ها را مشخص می‌کنند. بروز جهش در ژن‌های متغیر با گذشت زمان و تکرار ایمنی‌زایی افزایش می‌یابد. جهش‌ها در نواحی تعیین مکمل (CDR) متمرکز می‌شوند. جایگاه CDR3 در زنجیره‌های سنگین تقریبی است. میل پیوندی آنتی‌بادی‌های تولیدشده در پی وقوع جهش‌های بیش‌تر، افزایش می‌یابد، زیرا ثابت تفکیک (K_d) اتصال هاپتن با افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی کم می‌شود.

شود و جایگاه بدو باز با روند مستعد خطا ترمیم گردد. بنابراین در محل دِآمیناسیون سایتیدن یا AID، امکان وقوع انواع واکنش‌های جایگزینی وجود دارد. این روند ترمیم مستعد خطا[1] موجب گسترش جهش به بنیان‌های دیگری علاوه بر C (مورد هدف AID) می‌گردد.

تحریک مکرر با آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T منجر به افزایش تعداد جهش‌ها در ژن‌های Ig در سلول‌های B مرکز زایای اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. احتمال می‌رود برخی از این جهش‌ها مفید باشند، زیرا آن‌ها موجب ایجاد آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد می‌شوند. با وجود این، بسیاری از جهش‌ها شاید سبب کاهش و یا حتی از دست رفتن توانایی اتصال به آنتی‌ژن گردند. از این رو، مرحله مهم بعدی در روند بلوغ میل پیوندی گزینش بهترین سلول‌های B دارای میل پیوندی زیادی باشد که نوعی گزینش طبیعی براساس نظریه داروین می‌باشد و بقای بهترین سلول‌های B (مناسب‌ترین در اصطلاحات اتصال به آنتی‌ژن) را تضمین می‌کند.

سلول‌های B که با میل پیوندی زیاد در مراکز زایا به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند، برای ادامه بقا انتخاب می‌گردند (شکل ۱۹-۱۲). پاسخ اولیه به آنتی‌ژن موجب تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که بعضی از آن‌ها با آنتی‌ژن باقی‌مانده تشکیل مجموعه می‌دهند و احتمال دارد کمپلمان را فعال نمایند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی گیرنده‌هایی برای پروتئین‌های Fc آنتی‌بادی‌ها و فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان نظیر C3b و C3d بارز می‌نمایند. این گیرنده‌ها به آنتی‌ژن‌ها اتصال یافته و آن‌ها

1. Error prone repair



شکل ۱۹-۱۲. گزینش سلول B در مراکز زایا. جهش سوماتیک در ژن‌های ناحیه V ایمونوگلوبولین در سلول‌های B مرکز زایا سبب تولید آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی متفاوت برای آنتی‌ژن می‌شود. سپس اتصال سلول‌های B به آنتی‌ژن سطح سلول‌های دندریتیک فولیکول سبب رهایی لنفوسیت‌های B از مرگ برنامه‌ریزی شده خواهد شد. سلول‌های B هم‌چنین احتمال دارد آنتی‌ژن را در مرکز زایا به سلول‌های T_{FH} عرضه کنند و بقا یابند. در این شرایط سلول‌های B که میل پیوندی بیش‌تری برای آنتی‌ژن دارند، احتمال بیش‌تری برای زنده ماندن در زمان کاهش مقدار آنتی‌ژن قابل دسترس در طول پاسخ ایمنی خواهند داشت. این روند طی پیشرفت پاسخ ایمنی هومورال منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن می‌شود.

را که به آنتی‌بادی‌ها و یا فرآورده‌های کمپلمان متصل شده‌اند، عرضه می‌کنند. البته ممکن است آنتی‌ژن به شکل آزاد در مرکز زایا نیز عرضه شود. در این زمان، سلول‌های B مرکز زایا که موتاسیون سوماتیک را طی کرده‌اند. درون ناحیه روشن غنی از سلول‌های FDC در مرکز زایا مهاجرت می‌کنند. سلول‌های B در اثر آپوپتوز دچار مرگ می‌شوند مگر این‌که با شناسایی آنتی‌ژن از مرگ رهایی یابند. سلول‌های B که دارای میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن هستند. توانایی زیادی در اتصال به آنتی‌ژن دارند؛ به‌ویژه زمانی که آنتی‌ژن در غلظت‌های کم وجود دارد. این

سلول‌های B بـا کـمک چـندین سـازوکار زنـده مـی‌مانند. نخست، شـناسایی آنـتی‌ژن بـا سـلول B مـنجر بـه بـروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز از خـانواده Bcl-2 مـی‌شود. دوم، سلول‌های B با میل پیوندی زیاد به‌طور ترجیحی آنتی‌ژن را اندوسیتوز نموده و آن را به‌طور پایدار به تـعداد مـحدودی سلول‌های T_{FH} در مرکز زایا عرضه می‌کنند. سلول‌های T کمکی مزبور بـا اسـتفاده از CD40L مـمکن است بـاعث افزایش بقای سلول‌های B کـه بـا آن‌هـا بـرهم‌کنش دارنـد، شوند. سوم، بعضی از سلول‌های T_{FH} لیگاند Fas را بـارز می‌کنند. این لیگاند گیرنده مرگ Fas را روی سلول‌های B تحویل می‌دهند. سـلول‌های B بـا مـیل پـیوندی زیـاد کـه بیش‌ترین توانایی را در شناسایی و پاسخ به آنتی‌ژن دارنـد ممکن است هـنگام شـناسایی آنـتی‌ژن بـا BCRهـایشان مهارکننده‌های داخلی Fas را فعال کنند و بنابراین از مرگ در امان بمانند، اما سلول‌های B با میل پیوندی کم دچار مرگ می‌شوند.

هم‌گام با تولید بیش‌تر آنتی‌بادی، آنتی‌ژن‌های بیش‌تری نیز حذف می‌گردند و در نتیجه آنتی‌ژن کم‌تری در مراکز زایا در دسترس خواهد بود. از این رو، سلول‌های B که به‌طور اختصاصی به این آنتی‌ژن متصل می‌شوند و از مرگ نجات می‌یابند، نیازمند بروز گیرنده‌های آنتی‌ژنی با مـیل پـیوندی زیاد برای آنتی‌ژن هستند. پیامد این امر آن است که هم‌زمان بـا پـیشرفت پـاسخ آنـتی‌بادی بـه آنـتی‌ژن سـلول‌های B انتخاب‌شده در مراکز زایا ایمونوگلوبولی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن تولید می‌کنند. روند گزینش موجب بلوغ میل پـیوندی پـاسخ آنـتی‌بادی مـی‌شود. هـم‌چنین بـه‌دلیل جهش‌های سوماتیک سلول‌های B زیادی تولید می‌گردد که فاقد گیرنده‌های آنتی‌ژنی بـا مـیل پـیوندی زیـاد هـستند و بنابراین برای بقا انتخاب نـمی‌شوند. بـنابرایـن مـراکـز زایـا جایگاه‌های وسیع آپوپتوز هستند.

جـهش سـوماتیک در سـنتروبلاست‌های دارای AID هسته‌ای واقع در ناحیه قاعده‌ای تاریک مراکز زایا روی داده و سپس احتمال دارد سلول‌های جهش‌یافته به‌طور متوالی بین ناحیه قاعده‌ای تاریک و نـاحیه روشـن رأسـی گـردش کنند، در ناحیه روشن رأسی سنتروبلاست‌ها به سلول‌هایی که از لحاظ ریـخت‌شناسی قـابل جـداسـازی مـی‌باشند و سنتروسیت نامیده می‌شوند، تـبدیل مـی‌گردند. سـرانـجام سنتروسیت‌های با میل پیوندی زیاد در ناحیه روشن رأسی تـوسط آنـتی‌ژن و بـا کـمک از سـلول‌های T_{FH} انـتخاب مـی‌شوند و مـمکن است ایـن سـلول‌ها دچـار تـعویض ایزوتایپ بیش‌تری گردند. سلول‌های گـزینش شـده یـا بـه سـلول‌های خـاطره و یـا بـه پـلاسماسل‌های تـرشح‌کننده آنتی‌بادی که از مراکز زایا خارج می‌شوند، تمایز می‌یابند.

جهش به میزان غیرعادی در سـلول‌های B مـرکز زایـا موجب ایجاد نـئوپلاسم بـدخیم لـنفوئیدی مـی‌شود، زیـرا شکست‌های DNA در اثر تعویض ایزوتایپ و جهش منجر بـه جـابه‌جایی کـروموزومی انـواع ژن‌هـای سـرطانی بـه‌جایگاه‌های ژن Ig مـی‌شود. ایـن امـر مـوجب ایـجاد تومورهای سلول‌های B (لنفوما) می‌شود. مراکز زایا ممکن است در پاتوژنز بیماری‌های خودایمن نیز مشارکت داشـته باشند مشروط بر این‌که جهش‌های سوماتیک (پیکری) یک کلون سلول B در مرکز زایا به‌ندرت خـودواکـنش‌گر شـده باشد.

تمایز سلول B به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی

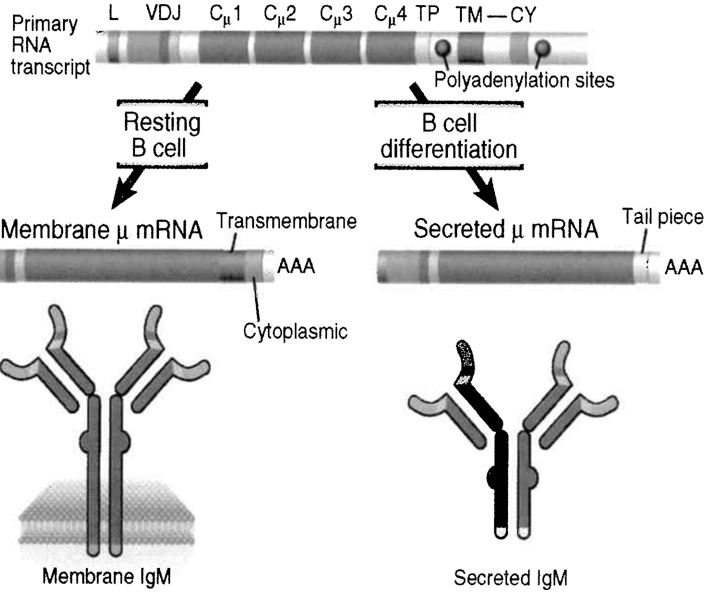
پلاسماسل‌ها از لحاظ شکل ظاهری مـتمایز هسـتند و سلول‌های B تمایزیافته مرحله نهایی، متعهد بـه تـولید فـراوان آنـتی‌بادی مـی‌باشند (بـازگشت بـه فـصل ۲). پلاسماسل‌ها مـتعاقب فـعال‌شدن سـلول‌های B از طـریق BCR، CD40 و TLRهـــا و دیگـر گـیرنده‌ها شـامل گیرنده‌های سایتوکاین، تولید می‌شوند. دونوع پـلاسماسل وجود دارد:

- پلاسماسل‌های با عمر کوتاه در طی پاسخ‌های مستقل از سلول T و در ابتدای پاسخ وابسته بـه سـلول T در کانون‌های سلول B خارج فولیکولی، که پیش‌تر بـیان شد، تـولید مـی‌شوند. ایـن سـلول‌ها بـه‌طور کـلی در اعضای لنفوئید ثانویه و بافت‌های غیرلنفوئید محیطی بافت می‌شوند.
- پلاسماسل‌های با عمر طولانی در پاسخ‌های مرکز زایـا وابسـته بـه T بـر ضـد آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی تـولید می‌گردند. پیام‌های ناشی از گیرنده آنتی‌ژنی سلول B و IL-21 در ایجاد پلاسماسل‌ها و پیش‌سازهای آن‌ها که پلاسمابلاست نامیده مـی‌شوند، بـا یـکدیگر هـمکاری

می‌کنند. پلاسمابلاست‌ها به‌طور عمده در گردش خون دیده شوند که در آنجا می‌توان آن‌ها را به‌عنوان سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی که CD20 را بروز نمی‌دهند (یک شاخص سلول B بالغ) شناسایی نمود. پلاسمابلاست‌های به‌وجود آمده در مرکز زایا به جریان خون وارد شده و در مغز استخوان لانه‌گزینی می‌کنند که در آنجا پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد، می‌شوند. در مغز استخوان پلاسماسل‌ها به کمک سایتوکاین‌های خانواده BAFF زنده می‌مانند. این سایتوکاین‌ها به گیرنده غاشی BCMA متصل شده و موجب بقای پلاسماسل‌ها برای مدت طولانی و حتی طول عمر میزبان می‌شوند. به‌طور معمول ۲ تا ۳ هفته پس از ایمنی‌زایی با آنتی‌ژن وابسته به سلول T، مغز استخوان جایگاه اصلی تولید آنتی‌بادی خواهد شد. پلاسماسل‌ها در مغز استخوان احتمال دارد. آنتی‌بادی‌ها را برای ماه‌ها یا حتی سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن ترشح نمایند این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند در برخورد بعدی با آنتی‌ژن باعث حفاظت سریع در مقابل آن آنتی‌ژن شوند. برآورد می‌شود که در حدود نیمی از آنتی‌بادی‌ها در خون یک فرد بالغ از پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولید می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها، اختصاصی آنتی‌ژن‌هایی هستند که در گذشته با آن مواجه شده‌اند. آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده وارد خون و ترشحات مخاطی می‌گردند اما پلاسماسل‌های بالغ در جریان خون گردش نمی‌کنند.

هنگام تمایز سلول‌های B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی، تغییرات ساختاری مهمی در اجزای شبکه اندوپلاسمی، مسیر ترشحی و هم‌چنین افزایش تولید آنتی‌بادی و تغییر در بروز زنجیره سنگین Ig از شکل غشایی به شکل ترشحی به‌وجود می‌آید. به‌طور قابل‌توجهی سلول بزرگ شده و نسبت سیتوپلاسم به هسته افزایش می‌یابد که در زیر میکروسکوپ قابل مشاهده است (بازگشت به شکل ۸-۲). هم‌چنین شبکه اندوپلاسمی وسیع می‌شود و سلول‌های به سلول ترشحی تبدیل می‌شوند. از نظر ظاهری سلول پلاسمایی شبیه به سلول B نیست یا احتمال دارد شباهت کمی داشته باشد. بسیاری از این تغییرات در مرحله گذرا (انتقالی) از پلاسمابلاست به پلاسماسل بالغ برجسته‌ترین نقش‌ها را دارند.

تغییر درتولید آنتی‌بادی از شکل غشایی (ویژگی سلول‌های B) به شکل ترشحی (در پلاسماسل‌ها) در اثر تغییر پایانه کربوکسیلی زنجیره سنگین Ig می‌باشد (شکل ۲۰-۱۲). برای نمونه در زنجیره μ غشایی بعد از دمین $C\mu4$ یک توالی فاصله‌گذار کوتاه شامل ۲۶ بنیان آب‌گریز (هیدروفوب) درون غشایی و یک دنباله سیتوپلاسمی شامل ۳ اسیدآمینه (لیزین، والین و لیزین) وجود دارد. در IgM ترشحی پس از دمین $C\mu4$ یک قطعه دمی شامل اسیدآمینه‌های قطبی وجود دارد. تبدیل شکل غشایی به نوع ترشحی ایمونوگلوبولین نشان‌دهنده تغییر در پردازش mRNA زنجیره سنگین می‌باشد. رونوشت اولیه RNA در همه سلول‌های B تولیدکننده IgM دارای مجموعه VDJ بازآرایی شده، چهار اگزون Cm رمزکننده دمین‌های ناحیه ثابت (C) و دو اگزون رمزکننده دمین‌های سیتوپلاسمی و درون غشایی می‌باشد. پیرایش متناوب این رونوشت اولیه RNA که از طریق شکاف RNA و انتخاب جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون تنظیم می‌شود، تعیین‌کننده حضور اگزون‌های درون غشایی و سیتوپلاسمی در mRNA بالغ می‌باشند. در صورت تولید زنجیره سنگین m درون غشایی، این زنجیره دارای اسیدآمینه‌هایی است که قطعات درون غشایی و سیتوپلاسمی را ایجاد می‌کنند و این قطعات در غشای پلاسمایی لیپیدی دو لایه قرار می‌گیرند.از سوی دیگر، اگر قطعه درون غشایی از زنجیره سنگین حذف شود، انتهای کربوکسیلی شامل حدود ۲۰ اسیدآمینه است که قطعه دمی را تشکیل می‌دهند. از آن‌جا که این پروتئین فاقد توالی اسیدآمینه‌های آب‌گریز یا دنباله سیتوپلاسمی با بار مثبت می‌باشد، بنابراین نمی‌توانند در غشای شبکه اندوپلاسمی باقی بماند و در این حالت در فضای مسیر ترشحی قرار گرفته و ترشح می‌شود. بنابرین، هر سلول B می‌تواند هر دو ایمونوگلوبولین غشایی و ترشح را تولید نماید. بیش‌تر mRNA زنجیره سنگین Ig در پلاسماسل در فرادست ناحیه پلی‌آدنیلاسیون برش داده می‌شود. بنابراین اغلب این mRNAها نوع ترشحی هستند. همه ژن‌های C_H، اگزون‌های غشایی مشابه دارند و هم‌چنین همه زنجیره‌های سنگین به نظر می‌توانند به شکل غشایی یا ترشحی بارز گردند. شکل ترشحی زنجیره سنگین دلتا (δ)



شکل ۲۰-۱۲. تولید زنجیره‌های μ غشایی و ترشحی در لنفوسیت‌های B. پیرایش متناوب رونوشت اولیه RNA سبب شکل‌گیری رشته mRNA برای شکل غشای یا ترشحی زنجیره سنگین μ می‌شود. تمایز سلول B سبب افزایش تولید پروتئین μ ترشحی می‌گردد. TP، TM و CY به‌ترتیبی قطعه دمی، قطعه داخل غشایی و قطعه سیتوپلاسمی $C_\mu1$، $C_\mu2$، $C_\mu3$ و $C_\mu4$ و چهار اگزون ژن C_μ هستند.

به‌ندرت ساخته می‌شود، با این وجود به‌طور معمول IgD فقط به‌صورت پروتئین متصل به غشا وجود دارد.

تولید سلول‌های B خاطره

سلول‌های B خاطره در طی واکنش مرکز زایا به‌وجود آمده و می‌توانند در برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن موجب پاسخ‌های سریع گردند. به دلیل این‌که اکثر سلول‌های خاطر در مراکز زایا تولید می‌شوند به‌طور معمول آن‌ها را در پاسخ‌های ایمنی وابسته به T همگام با سلول‌های T کمکی خاطره تولید می‌شوند. بعضی از سلول‌های B که در مراکز زایا فعال شده‌اند، توانایی بقا برای مدت‌های طولانی را به‌دست می‌آورند؛ این امر به‌طور واضح، بدون تحریک آنتی‌ژنی پیوسته‌ای صورت می‌گیرد. سلول‌های B خاطره میزان زیادی پروتئین ضدآپوپتوز Bcl-2 را بارز می‌سازند که منجر به طول عمر زیاد این سلول‌ها می‌شود. بعضی از سلول‌های B خاطره در اعضای لنفوئید می‌مانند و بعضی دیگر از مراکز زایا خارج شده و بین خود و اعضای لنفوئید گردش می‌نمایند. سلول‌های خاطره به‌طور معمول گیرنده‌های آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد (جهش‌یافته) دارند و در این سلول‌های تعویض ایزوتایپ مولکول‌های Ig بیش‌تر از لنفوسیت‌های B مبتدی است. تولید مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های تعویض ایزوتایپ‌شده با میل پیوندی زیاد پس از تماس مجدد با آنتی‌ژن‌ها افزایش می‌یابد و این می‌تواند منجر به فعال‌شدن سلول‌های خاطره در مراکز زایا شود. بسیاری از ویژگی‌های پاسخ‌های ثانویه آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و تفاوت‌های آن‌ها از پاسخ‌های اولیه (بازگشت به شکل ۲-۱۲)، نشانگر تفاوت بین پاسخ‌های سلول‌های B خاطره و B مبتدی می‌باشد.

واکسن‌های کارآمد بر ضد این میکروب‌ها و سموم میکروبی باید بلوغ میل پیوندی و تشکیل سلول B خاطره را القا نمایند و هر دوی این وقایع فقط در صورتی که واکسن‌های کمکی قابلیت فعال‌سازی سلول‌های T را داشته باشند، روی می‌دهند. این مفهوم برای طراحی واکسن‌ها کارآمد بر ضد برخی از عفونت‌های باکتریایی که آنتی‌ژن هدف پلی‌ساکاریدهای کپسول می‌باشد، به‌کار رفته است. این‌چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تحریک سلول‌های T نمی‌باشند. در این موارد پلی‌ساکارید به‌طور کووالان به پروتئینی بیگانه متصل می‌شود و مجموعه‌ای معادل کونژوگه هاپتن ـ حامل، که سلول‌های T کمکی را داشته باشند، روی می‌دهند. این مفهوم برای طراحی واکسن‌ها بر ضد برخی از عفونت‌های باکتریایی که آنتی‌ژن هدف پلی‌ساکاریدهای کپسول می‌باشد، به‌کار رفته است.

این‌چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تحریک سلول T نمی‌باشند. در این موارد پلی‌ساکارید به‌طور کووالان به پروتئینی بیگانه متصل می‌شود و مجموعه‌ای معادل کونژوگه هاپتن ـ حامل، که سلول‌های T کمکی را فعال می‌سازد، تشکیل می‌دهد. چنین واکسن‌هایی که واکسن‌های کونژوگه[1] نامیده می‌شوند، نسبت به واکسن‌های حاوی پلی‌ساکارید بدون پروتئین متصل به آن، با آسانی بیش‌تری آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد و سلول‌های خاطره را القا می‌نمایند. واکسن‌های کونژوگه در القای ایمنی محافظتی در کودکان بسیار کارآمد می‌باشند، زیرا که کودکان نسبت به بالغین توانایی کمتری در تولید پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از T دارند.

نقش تنظیم‌کننده‌های رونویسی در تعیین سرنوشت سلول‌های B عال‌شده

با القا و فعال‌شدن عوامل رونویسی گوناگون، پیامد تمایز سلول B تنظیم می‌شود. تاکنون مشخص شده است که سلول‌های B فعال‌شده سرنوشت‌های متفاوتی دارند. آن‌ها می‌توانند به پلاسماسل با طول عمر کوتاه و یا با طول عمر طولانی تمایز یابند و مقدار زیادی آنتی‌بادی تولید کنند. هم‌چنین سلول‌های B فعال‌شده می‌توانند به سلول‌های خاطره با طول عمر زیاد تبدیل شوند که آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند اما برای مدت طولانی زنده می‌مانند و به سرعت در مواجهه با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. در فصل دهم پیرامون سرنوشت سلول‌های T که اغلب با بروز انواع فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های رونویسی، تعیین می‌شود، بحث شد. همان اصول اساسی برای تعیین سرنوشت سلول‌های B فعال‌شده نیز به کار برده می‌شود.

- ***Bcl-6:*** در سلول‌های B مرکز زایا پیام‌های CD40 و گیرنده IL-21 بروز Bcl-6 را القا می‌کند که به‌عنوان یک مهارکننده رونویسی برای حفظ واکنش مرکز زایا، به‌ویژه تکثیر گسترده سلول‌های B مرکز زایا، کار می‌کند. Bcl-6 بروز مهارکننده‌های کیناز وابسته به سایکلین را مهار کرده و بنابراین با فعال‌کننده‌های رونویسی همچون c-Myb همکاری می‌کند که ورود سلول‌های B مرکز زایا را به چرخه سلولی سرعت می‌بخشد. Bcl-6 هم‌چنین بروز p53 را (یک عامل رونویسی است که توقف چرخه سلولی و مرگ آپوپتوزی را بعد از آسیب به DNA، میانجی‌گری می‌کند) مهار می‌کند. در نتیجه،، سنتروبلاست‌ها می‌توانند آسیب به DNA را که با هایپرموتاسیون سوماتیک و تعویض ایزوتایپ همراه است را تحمل کنند و دچار آپوپتوز نشوند. Bcl-6 مخالف مهارکننده دیگری به نام Blimp-1 است که برای توسعه پلاسماسل‌ها لازم است (در ادامه تشریح می‌گردد). بنابراین این امر از تمایز سلول‌ها در مرکز زایا به پلاسماسل‌ها طی تکثیر وسیع که ویژگی واکنش‌های مرکز زایاست، جلوگیری می‌کند.
- ***Blimp-1 و IRF-4:*** Blimp-1 یک مهارکننده رونویسی و IRF-4 یک فعال‌کننده رونویسی است که در بعضی از سلول‌های B فعال‌شده القا می‌شوند و این سلول‌ها را به‌سوی سرنوشت پلاسماسل، هدایت می‌کنند. افزون بر مهار Bcl-6 (برای تداوم واکنش سلول B در مرکز زایا)، Blimp-1 دومین عامل رونویسی به نام PaX5 را که برای نگه‌داری سلول‌های B بالغ مورد نیاز می‌باشد، مهار می‌کند. بنابرین Blimp-1 برای تکامل پلاسماسل‌ها ضروری است. IRF4 با بروز XBP-1 (یک عامل رونویسی است که نقشی حیاتی در پاسخ به پروتئین‌های چین نخورده (که به‌عنوان یک اثر نامطلوب از افزایش گسترده ساخت پروتئین به‌وجود می‌آیند) محافظت می‌کند و در بلوغ پلاسماسل‌ها و افزایش ساخت ایمونوگلوبولین دیده شده در این سلول‌ها، مشارکت می‌کنند.
- هنوز چگونگی تبدیل سلول B مرکز زایا به سلول B خاطره و یا پاسموسیت با طول عمر طولانی به‌طور دقیق مشخص نشده است. عوامل رونویسی که منجر به توسعه سلول‌های B خاطره می‌شوند، معلوم نشده‌اند. به نظر می‌رسد برخی از نسل‌های کلون سلول B تحریک‌شده با آنتی‌ژن، سطح پایینی از IRF4 را بروز می‌دهند و این سلول‌ها به سلول‌های خاطره با طول عمر زیاد تبدیل می‌شوند. هم‌چنین این سلول‌ها خود احیاشونده و ازنظر کاربردی خاموش هستند، در حالی

1. Conjugate vaccines

که میزان زیاد IRF4 منجر به تمایز به پلاسماسل‌ها می‌شود، سطح پایین‌تر IRF4 برای تمایز سلول B فعال‌شده به پلاسماسل کافی نمی‌باشد و بنابراین ممکن است منجر به تولید سلول B خاطره شود.

پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مستقل از T

بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی مانند پلی‌ساکاریدها و لیپیدها در نبود سلول‌های T کمکی تولید آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های برانگیخته‌شده آن‌ها یا پاسخ‌های مستقل از تیموس[1] یا مستقل از سلول T (TI) می‌نامند این نوع پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T هستند (جدول ۲-۱۲). آنتی‌بادی‌هایی که در غیاب سلول T تولید می‌شوند به‌طور کلی دارای میل پیوندی کم هستند. این آنتی‌بادی‌ها به‌طور عمده از رده IgM و یا تعویض ایزوتایپ محدود به بعضی از ایزوتایپ‌های IgG و هم‌چنین IgA می‌باشند.

زیرگروه‌های سلول‌های B پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T

سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای و سلول‌های B-1 در پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌بادی‌های مستقل از سلول T مهم هستند. در حالی که پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T اغلب از سلول‌های B فولیکولی ایجاد می‌شوند، احتمال می‌رود زیرگروه‌های دیگر سلول B سلول‌های اولیه پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T باشد (بازگشت به شکل ۳-۱۲). سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای[2] زیرگروه متمایزی از سلول‌های B هستند که به‌طور عمده به پلی‌ساکارید پاسخ می‌دهند و به دنبال فعال‌شدن به پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تمایز می‌یابند. این سلول‌ها اغلب IgM تولید می‌کنند و در انسان سلول‌های خاطره IgM نامیده می‌شوند. یکی دیگر از رده‌های سلول‌های B که به سهولت به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T پاسخ می‌دهند رده سلول‌های B-1[3] هستند که به‌طور عمده در صفاق و جایگاه‌های مخاطی با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند.

پاسخ‌های مستقل از سلول T ممکن است در طحال، مغز استخوان حفره صفاقی و جایگاه‌های مخاطی آغاز شوند. ماکروفاژهای واقع در نواحی حاشیه‌ای اطراف فولیکول‌های لنفاوی در طحال به‌طور کارآمدی در به دام انداختن پلی‌ساکاریدها زمانی که این آنتی‌ژن‌ها به‌صورت داخل وریدی تزریق شوند، نقش دارند. آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T احتمال دارد که در سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی بمانند. در این نواحی سلول‌های B اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها شناسایی می‌کنند.

سازوکارهای پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T

آنتی‌ژن‌های مستقل از T توانایی تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B را در غیاب سلول‌های T کمکی دارا می‌باشند. مهم‌ترین آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک می‌باشند. همه این نوع آنتی‌ژن‌ها سبب القای تولید آنتی‌بادی اختصاصی در حیوانات فاقد سلول T می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها پردازش نمی‌شود و در کنار مولکول‌های MHC عرضه نمی‌گردند، بنابراین توسط سلول‌های T کمکی شناسایی نمی‌شوند. بیش‌تر آنتی‌ژن‌های مستقل کمکی $CD4^+$ از سلول T چندظرفیتی هستند و از چندین اپی‌توپ آنتی‌ژن یکسان تشکیل شده‌اند. چنین آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی سبب حداکثر اتصال متقاطع در مجموعه BCR در سطح سلول‌های B اختصاصی گردند که این امر منجر به فعال‌شدن سلول B بدون نیاز به سلول T می‌شود، افزون بر این، بسیاری از پلی‌ساکاریدها، سیستم کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال می‌نمایند. C3d تولیدشده به آنتی‌ژن متصل گردیده و با CR2 شناسایی می‌شود و سبب تشدید فعال‌شدن سلول B می‌شود (بازگشت به شکل ۵-۱۲). پروتئین‌های غشایی با تراکم زیاد در سطح میکروبی احتمال دارد از نظر عملکردی چندظرفیتی باشند و به‌صورت آنتی‌ژن مستقل از سلول T و یا وابسته به سلول T عمل نمایند. همان‌طور که پیش‌تر شرح داده شد، پاسخ‌های

---

1. Thymus-independent antigens or (responses)
2. Marginal zone B cells
3. B-1 cells

جدول ۲-۱۲. ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس و وابسته به تیموس

	آنتی‌ژن وابسته به تیموس	آنتی‌ژن مستقل از تیموس
ماهیت شیمیایی	پروتئین	آنتی‌ژن‌های پلیمر، به‌خصوص پلی‌ساکاریدها و هم‌چنین گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک
تعویض ایزوتایپ	بله؛ IgA ، IgE ، IgG	خیر یا کم؛ ممکن است مقداری IgG و Iga تولید شود
بلوغ میل پیوندی	بله	خیر
پاسخ ثانویه (سلول‌های B خاطره‌ای)	بله	فقط با برخی آنتی‌ژن‌ها دیده می‌شود (مانند پلی‌ساکاریدها

مستقل از سلول T با پیام‌های ناشی از فرآورده‌های میکروبی تسهیل می‌گردد. این پیام‌ها منجر به فعال‌شدن TLRها در سطح سلول‌های B می‌گردد.

اگرچه در پاسخ‌های مستقل از سلول T به‌طور معمول به میزان اندکی تعویض ایزوتایپ صورت می‌گرد. برخی از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی مستقل از سلول T موجب تعویض ایزوتایپ ایمونوگلوبولین به‌غیر از IgM می‌شوند. در انسان آنتی‌بادی شاخص القاشده با پلی‌ساکارید کپسول پنوموکوک، IgG2 است. در موش‌های مهندسی شده که فاقد CD40 هستند، IgE و بسیاری از ایزوتایپ‌های IgG به‌ندرت در سرم قابل تشخیص می‌باشند و مقادیر IgG3 (که شبیه IgG2 انسان است) و IgA در سرم نیز به نصف حد طبیعی خود کاهش می‌یابند. سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های غیر T احتمال دارد تعویض ایزوتایپ را در پاسخ‌های مستقل از سلول T نیز تحریک کنند. همان‌طور که پیش‌تر شرح داده شد در غیاب سلول‌های T، BAFF و APRIL در سطح سلول‌های میلوئیدی از قبیل سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها سبب القای سنتز AID در سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن از طریق گیرنده‌ای متعلق به خانواده گیرنده BAFF به نام TACI می‌شوند. این امر از طریق فعال‌شدن TLRها در سلول‌های B نیز تسهیل می‌گردد. افزون بر این، سایتوکاین‌هایی نظیر TGF-β که به تعویض ایزوتایپ به IgA کمک می‌نمایند از بسیاری از سلولهای غیرلنفاوی در مخاط ترشح می‌شوند و ممکن است در تولید آنتی‌بادی‌های IgA بر ضد آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی نقش داشته باشند (بازگشت به فصل ۱۴).

محافظت با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌های مستقل از T

اهمیت کاربردی آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس آن است که پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی باکتری‌ها از این دسته آنتی‌ژن‌ها هستند و ایمنی هومورال سازوکار عمده دفاعی میزبان در مقابله با چنین باکتری‌های کپسول داری است. به‌همین دلیل افرادی که دچار کمبود مادرزادی یاا کتسابی سیستم ایمنی هومورال هستند مستعد ابتلا به عفونت‌های کشنده به‌ویژه باکتری‌های کپسول‌دار مانند پنوموکوک، مننگوکوک و هموفیلوس می‌باشند.

آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T (TI) در تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی[1] نقش دارند. این آنتی‌بادی‌ها در گردش خون افراد طبیعی وجود دارند و به‌نظر می‌رسد بدون تماس با عوامل بیماری‌زا تولید می‌شوند. بیش‌تر آنتی‌بادی‌های طبیعی از آنتی‌بادی‌های ضدکربوهیدراتی با میل پیوندی کم هستند و شاید از سلول‌های B-1 صفاق در اثر تحریک باکتری‌های کلونیزه (تجمع‌یافته) در مجرای دستگاه گوارش و از سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در طحال ایجاد می‌گردند. نسبت قابل‌توجهی از آنتی‌بادی‌های طبیعی در انسان‌ها و موش‌ها برای لیپیدهای اکسیده اختصاصی می‌باشند که شامل گروه‌هایی با سر فسفولیپیدی مانند لیزوفسفاتیدل‌کولین و فسفاتیدیل‌کولین می‌باشند که در غشای باکتری‌ها و سلول‌های آپوپتوزی یافت شده اما در سطح سلول‌های سالم میزبان بارز نمی‌شوند. بعضی مدارک تجربی نشان می‌دهند، آنتی‌بادی‌های طبیعی که برای این فسفولیپیدها اختصاصی هستند، موجب محافظت در برابر

1. Natural antibodies

عفونت‌های باکتریایی شده و بلع سلول‌های آپوپتوزی را توسط بیگانه‌خوارها، آسان‌تر می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضدگروه‌های خونی ABO نمونه‌ای دیگر از آنتی‌بادی‌های طبیعی می‌باشند که گلیکولیپیدهای خاص (آنتی‌ژن‌های گروه خونی) بارز شده در سطح بسیاری از انواع سلولی را (مانند سلول‌های خونی) مورد شناسایی قرار می‌دهند. آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی و آنتی‌بادی‌های آن‌ها برای انتقال خون و پیوند مهم می‌باشند اما برای دفاع میزبان اهمیتی ندارند که در فصل ۱۷ شرح داده می‌شود.

برخلاف ناتوانی آن‌ها در فعال‌کردن اختصاصی سلول‌های T کمکی، بسیاری از واکسن‌های پلی‌ساکاریدی مانند واکسن‌های پنوموکوک، ایمنی محافظتی به‌طور کامل طولانی‌مدتی را القا می‌کنند. پاسخ‌های ثانویه و گسترده‌ای که نمایانگر پاسخ‌های خاطره (اما بدون تعویض ایزوتایپ یا بلوغ میل پیوندی زیاد) نیز ممکن است در برخوردهای ثانویه با این آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی رخ دهد.

بازخورد آنتی‌بادی[1]: تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال با گیرنده‌های Fc

آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده از ادامه فعال‌شدن سلول B جلوگیری می‌کنند. آن‌ها این عمل را از طریق تشکیل مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که به‌طور هم‌زمان به گیرنده‌های آنتی‌ژن و گیرنده‌های Fcγ در سطح سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن متصل می‌شوند، انجام می‌دهند (شکل ۲۱-۱۲). این پدیده را بازخورد آنتی‌بادی می‌گویند. در این روند تولید آنتی‌بادی با اثر آنتی‌بادی‌های IgG ترشح‌شده قبلی کاهش می‌یابد. آنتی‌بادی‌های هلل، از فعال‌شدن سلول B جلوگیری می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن، مجموعه‌ای تشکیل می‌دهند که به نوعی گیرنده سلول B برای ناحیه Fc آنتی‌بادی IgG به نام گیرنده Fcγ نوع دو (FcγRIIB یا CD32) متصل می‌شوند. گیرنده‌های Fc در فصل ۱۳ بیان شده است). هنگامی که گیرنده Fcγ سلول‌های B با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی اشغال گردید، بنیان‌های تیروزین ITIM[2] در دنباله سیتوپلاسمی گیرنده، فسفوریله می‌شود و جایگاه اتصال برای اینوزیتول ۵ فسفاتاز SHIP (اینوزیتول‌فسفات دارای دمین SH2)[3] شکل می‌گیرد. SHIP فراخوانده شده، فسفات روی میانجی لیپیدی انتقال پیام PIP3 را هیدرولیز می‌کند. با این سازوکار، در هم تنیده شدن FcγRII پاسخ سلول B را به آنتی‌ژن پایان می‌دهد. مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به‌طور هم‌زمان با گیرنده آنتی‌ژنی (از طریق آنتی‌ژن) و FcγRIIB (از طریق آنتی‌بادی) برهم‌کنش می‌دهند و موجب نزدیک شدن فسفاتازهای مهاری به گیرنده‌های آنتی‌ژنی که پیام‌دهی آن‌ها مهار شده است، می‌شود.

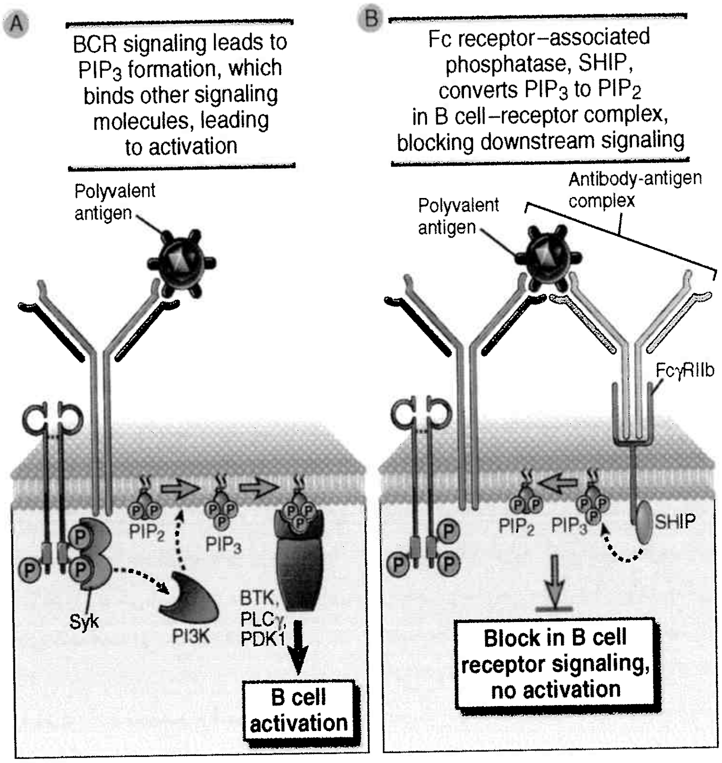
بازخورد منفی آنتی‌بادی با واسطه گیرنده Fc نوعی سازوکار کنترل‌کننده فیزیولوژیک پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد زیرا این سازوکار به‌دنبال ترشح آنتی‌بادی برانگیخته می‌شود و از تولید بیش‌تر آنتی‌بادی جلوگیری می‌کند. پیش‌تر در این فصل بیان شد که آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین می‌توانند تولید آنتی‌بادی را از راه فعال‌سازی کمپلمان و تولید C3d نیز تقویت نمایند. روشن نیست تحت چه شرایطی آنتی‌بادی‌های سبب تقویت تولی آنتی‌بادی با واسطه کمپلمان یا مهار آن با واسطه گیرنده Fc می‌شوند. نظریه اصلی آن است که در پاسخ‌های ایمنی هومورال اولیه، آنتی‌بادی‌های IgM در پاسخ‌های ایمنی هومورال اولیه، آنتی‌بادی‌های IgM (که کمپلمان را فعال می‌کند اما به گیرنده Fcγ متصل نمی‌شود) در تقویت آنتی‌بادی با واسطه کپلمان نقش دارند، در حالی که افزایش تولید IgG منجر به مهار بازخوردی می‌شود.

اهمیت مهار با واسطه FcγRIIB با تولید بدون کنترل آنتی‌بادی در موش‌هایی که ژن رمزکننده این گیرنده تخریب شده، مشخص گردیده است. نوعی پلی‌مورفیسم در ژن FcγRIIB با افزایش استعداد ابتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) در انسان مرتبط است.

سلول B نوع دیگری از گیرنده‌های مهاری به نام مولکول CD22 را نیز بارز می‌کند. CD22 نوعی لکتین متصل‌شونده به اسید سیالیک می‌باشد که لیگاند طبیعی آن مشخص نیست و چگونگی اشغال این گیرنده طی پاسخ‌های فیزیولوژیک سلول B شناخته نشده است.

---

1. Antibody feedback
2. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)
3. SH2 domain-containing inositol phosphatse (SHIP)



شکل ۲۱-۱۲. تنظیم فعال‌شدن سلول B با گیرنده FcγRIIB. مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌تواند به‌طور هم‌زمان به Ig غشایی (از طریق آنتی‌ژن) و گیرنده FcγRIIB (از طریق بخش Fc آنتی‌بادی) متصل شوند (A). پیامد این اتصال هم‌زمان گیرنده‌ها، مهار پیام‌دهی مجموعهی BCR و توقف روند فعال‌شدن سلول B با فسفاتازهای متصل به دنباله سیتوپلاسمی FcγRIIB می‌باشد (B).

اگرچه، در موش‌های حذف ژن شده فاقد CD22، فعال‌شدن سلول B تشدید شده است. دنباله سیتوپلاسمی این مولکول دارای ITIM می‌باشد. ITIM پس از فسفوریله‌شدن با Lyn، کینازی خانواده Src به دمین SH2 از تیروزین فسفاتاز SHP-1 متصل می‌شود. فسفاتاز SHP-1 فسفات‌ها را از بنیان‌های تیروزین چندین آنزیم و پروتئین سازواگر که در انتقال پیام BCR نقش دارند، حذف می‌کند و بنابراین فعال‌شدن سلول B را متوقف می‌کند. نوعی نژاد موش به نام بیدخورده (moth-eaten) که دچار بیماری خودایمنی شدید با فعال‌شدن بدون کنترل سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی می‌باشد، مولکول SHP-1 به‌طور ارث به‌صورت جهش‌یافته است. حذف SHP-1 و نیز فقدان Lyn در سلول‌های B منجر به شکست تحمل محیطی سلول B و گسترش بیماری‌های خودایمنی می‌شود.

چکیده

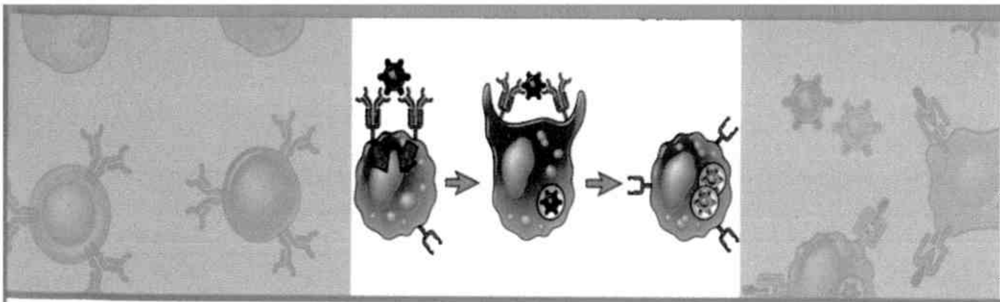
- در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B با آنتی‌ژن فعال می‌گردند و آنتی‌بادی‌ها را برای حذف آنتی‌ژن ترشح می‌کنند. هر دو گروه آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیرپروتئینی می‌توانند پاسخ‌های هومورال را تحریک کنند ولی پاسخ‌دهی لنفوسیت‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیاز به مشارکت لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن دارد.
- پاسخ‌های سلول B وابسته به سلول T کمکی در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند فعال‌شدن ابتدایی سلول‌های T در نواحی سلول T و سلول‌های B در فولیکول‌های لنفاوی در اعضای

لنفوئید می‌باشد. لنفوسیت‌های فعال‌شده به‌سوی یکدیگر مهاجرت می‌کنند و در کناره فولیکول‌ها، جایی که سلول‌های B آنتی‌ژن را به سلول‌های T کمکی عرضه می‌نمایند، برهم‌کنش می‌دهند.

- سلول‌های T فعال‌شده، مولکول CD40L را بروز می‌دهند که به CD40 سطح سلول‌های B متصل می‌گردد. هم‌چنین سلول‌های T سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های B اتصال می‌یابند. ترکیب پیام‌های CD40 و سایتوکاین، محرک آغاز تکثیر و تمایز سلول B می‌باشند.
- تحریک سلول‌های B فعال‌شده با سلول‌های T کمکی در کانون‌های خارج فولیکولی منجر به تشکیل کانون‌های خارج فولیکولی می‌شود. در این مکان تا حدی تعویض ایزوتایپ رخ می‌دهد، هم‌چنین پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه تولید می‌شوند.
- بعضی از سلول‌های T کمکی فعال‌شده به سلول‌های تخصصی T_{FH} تمایز می‌یابند که مقدار زیادی ICOS و CXCR5 را بروز می‌دهند و IL-21 ترشح می‌کنند. سلول‌های T_{FH} و سلول‌های B فعال‌شده به فولیکول مهاجرت می‌کنند و سلول‌های T_{FH} سلول‌های B اختصاصی را برای تشکیل مراکز زایا فعال می‌کنند. رویدادهای نهایی در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T شامل تعویض ایزوتایپ، جهش‌های سوماتیک، بلوغ میل پیوندی، تولید سلول‌های B خاطره و القای پلاسماسل‌های با عمر طولانی، مراکز زایا به‌وقوع می‌پیوندد.
- پیام‌های حاصل از سلول T کمکی شامل CD40L و سایتوکاین‌ها، تعویض ایزوتایپ را در سلول‌های B از طریق روند نوترکیبی تعویضی القا می‌نمایند. این امر منجر به تولید ایزوتایپ‌های مختلف ایمونوگلوبولینی می‌شود. تعویض ایزوتایپ نیازمند القای AID می‌باشد. AID نوعی سیتیدن دِآمیناز است که در DNA تک‌رشته‌ای سیتوزین را به یوراسیل تبدیل می‌کند. سایتوکاین‌های مختلف سبب می‌گردند که AID به جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین جداگانه پایین‌دست دسترسی پیدا کند.
- بلوغ میل پیوندی منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ هومورال وابسته به سلول T می‌شود. بلوغ میل پیوندی در اثر هایپرموتاسیون سوماتیک ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین است با انتخاب سلول‌های B که آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند، دنبال می‌شود.این لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با سلول‌های دندریتیک فولیکولی در مراکز زایا متصل می‌شوند. سلول‌های T_{FH} هم‌چنین در انتخاب سلول‌های B با میل پیوندی زیاد نقش دارند.
- برخی از نسل‌های سلول‌های B مراکز زایا به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این سلول‌ها به مغز استخوان مهاجرت می‌نمایند. برخی دیگر از سلول‌های B به سلول‌های B خاطره تبدیل می‌شوند. سلول‌های B خاطره به مدت طولانی زنده می‌مانند و بین گره‌های لنفاوی و طحال گردش می‌کنند. این سلول‌ها در نواحی مزبور به‌سرعت با برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن و تمایز به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد، پاسخ می‌دهند. تمایز سلول‌های B فعال‌شده به پلاسماسل‌ها و یا سلول‌های خاطره با بروز عوامل رونویسی متفاوت کنترل می‌شود.
- به آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی که محرک پاسخ‌های ایمنی هومورال بدون کمک سلول‌های T کمکی هستند، آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T (TI) می‌گویند. بسیاری از آنتی‌ژن‌های TI، شامل پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدهای غشایی و اسیدهای نوکلئیک می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی هستند و سبب اتصال متقاطع مولکول‌های Ig غشایی در سطح سلول B می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها کمپلمان را فعال می‌نمایند، از این‌رو موجب فعال‌شدن سلول‌های B بدون کمک سلول T می‌گردند. فعال‌شدن TLR یا فرآورده‌های میکروبی، فعال‌شدن سلول‌های B مستقل از سلول T را تسهیل می‌کند. آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T محرک پاسخ‌های آنتی‌بادی هستند در آن نوع پاسخ‌ها، تعویض کلاس زنجیره سنگین، بلوغ میل پیوندی یا تولید سلول B

خاطره به‌طور محدود روی می‌دهد. علت آن است که این ویژگی‌ها مربوط به سلول‌های T کمکی است و از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی ایجاد نمی‌شوند. با این وجود تعویض ایزوتایپ مستقل از T به‌میزان اندک می‌تواند با تحریک TLR با میکروب‌ها القا شود. این امر منجر به تولید سایتوکاین‌های خانواده TNF می‌شود که سلول‌های B را برای القای AID فعال می‌کنند.

- بازخورد آنتی‌بادی سازوکاری است که با آن پاسخ‌های ایمنی هومورال زمانی که آنتی‌بادی به اندازه کافی تولید شده و مجموعه آنتی‌بادی ـ آنتی‌ژن محلول وجود داشته باشد، کاهش می‌یابد. ایمونوگلوبولین غشایی سلول B و گیرنده سطحی سلول B برای ناحیه Fc مولکول IgG، یعنی FcγRIIB، با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی درهم تنیده می‌شوند. این امر سبب فعال‌شدن آبشار پیام‌های فعال‌سازی از طریق دنباله سیتوپلاسمی FcγRIIB شده و فعال‌شدن سلول B را پایان می‌بخشد.



فصل

۱۳

سازوکارهای اجرایی ایمنی هومورال

مولکول‌های آنتی‌بادی ترشحی مسئول ایجاد ایمنی هومورال بوده و فعالیت فیزیولوژیک آن‌ها دفاع بر ضد میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی است. هم‌چنین ایمنی سلولی، دیگر بازوی اجرایی سیستم ایمنی تطبیقی است که لنفوسیت‌های T مسئول بروز فعالیت‌های آن هستند و فعالیت آن‌ها تخریب میکروب‌های درون سلول میزبان است (بازگشت به فصل‌های ۱۰ و ۱۱).

ایمنی هومورال شکلی از ایمنی است که می‌توان آن را با سرم افراد ایمن به افراد غیرایمن انتقال داد. ایمنی هومورال دفاع میزبان در مقابل میکروب‌ها از قبیل باکتری‌ها، قارچ‌ها و حتی میکروب‌های درون سلولی اجباری نظیر ویروس‌ها می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها ویروس‌ها را پیش از آلوده نمودن سلول و یا زمان رهاشدن از سلول‌های آلوده مورد هدف قرار می‌دهند. نقص در تولید آنتی‌بادی سبب مستعدشدن فرد به آلودگی با بسیاری از میکروب‌ها شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌شود. واکسن‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند، با تولید آنتی‌بادی‌ها باعث حفاظت می‌شوند (جدول ۱-۱۳). اما جدا از نقش‌های محافظتی و حیاتی آنتی‌بادی‌ها، در افراد آلرژیک و در برخی از بیماری‌های خودایمنی، بعضی از آنتی‌بادی‌ها آسیب‌رسان بوده و موجب آسیب بافتی می‌شوند. در این فصل سازوکارهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها برای حذف آنتی‌ژن مورد بحث قرار می‌گیرند. ساختار آنتی‌بادی‌ها در فصل پنجم و روند تولید آنتی‌بادی در فصل دوازدهم تشریح شده‌اند.

مروری کلی بر ایمنی هومورال

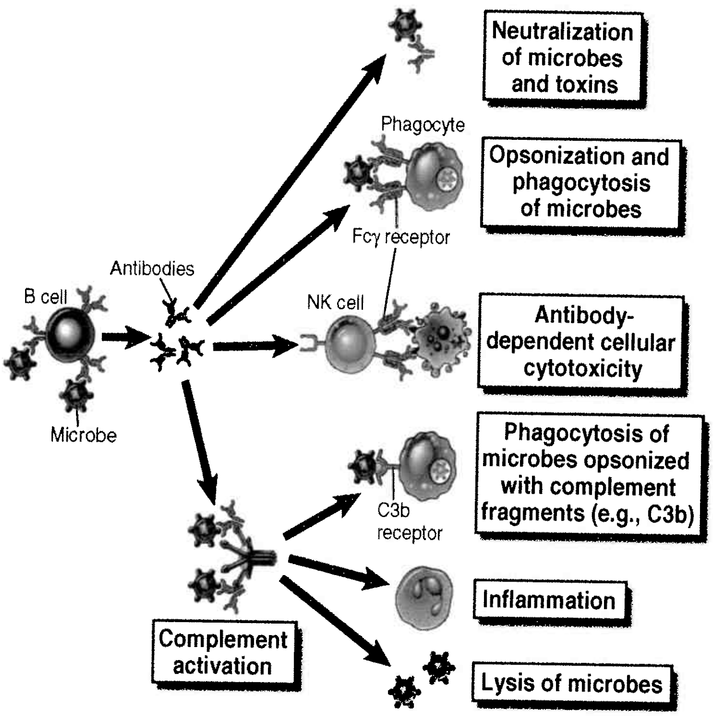
پیش از بحث در مورد سازوکارهای اصلی آنتی‌بادی‌ها برای حفاظت بر ضد میکروب‌ها، برخی از ویژگی‌های برجسته دفاع میزبان با میانجی‌گری آنتی‌بادی به‌طور خلاصه بیان خواهد شد.

جدول ۱-۱۳. ایمنی هومورال با القای واکسن

بیماری عفونی	واکسن	سازوکار ایمنی محافظتی
پولیو (فلج اطفال)	پولیوویروس ضعیف‌شده خوراکی	خنثی‌کردن ویروس با آنتی بادی IgA مخاطی
کزاز ـ دیفتری	توکسوئید	خنثی‌کردن سم با آنتی‌بادی IgG سیستمیک
هپاتیت A یا B	پروتئین‌های نوترکیب پوشش ویروس	خنثی‌کردن ویروس با IgA مخاطی یا IgG سیستمیک
پنومونی پنوموکوکی، هموفیلوس	واکسن‌های کونژوگه شامل کپسول باکتریایی پلی‌ساکاریدی متصل به پروتئین حامل	اپسونیزه کردن و بیگانه‌خواری با IgM و IgG، به‌طور مستقیم یا بر اثر فعال شدن ثانویه کمپلمان

در اینجا مثال‌هایی برگزیده از واکسن‌هایی که با تحریک ایمنی هومورال حفاظتی کار می‌کنند، فهرست شده‌اند.

- ***عمل اصلی آنتی‌بادی‌ها، خنثی‌سازی و حذف میکروب‌های عفونی و سموم میکروبی است*** (شکل ۱-۱۳). هم‌چنان‌که بعدها خواهیم دید، که آنتی‌بادی‌ها برای حذف آنتی‌ژن‌ها به سازوکار اجرایی متعدد نیاز دارند و با دیگر عوامل سلولی و هومورال سیستم ایمنی بدن نظیر بیگانه‌خوارها و کمپلمان نیز همکاری می‌کنند.
- ***آنتی‌بادی‌ها از پلاسماسل‌های موجود در اعضای لنفاوی و مغزاستخوان تولید می‌شوند، ولی فعالیت‌های اجرایی آن‌ها در مناطقی دور از محل تولیدشان انجام می‌گیرد.*** آنتی‌بادی‌ها در گره‌های لنفی، طحال و مغز استخوان تولید شده و احتمال دارد وارد خون شده و در سراسر بدن گردش نمایند. آنتی‌بادی‌های تولیدشده در بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط از سدهای پوششی عبور کرده و وارد مجاری اندام‌های مخاطی مانند روده و راه‌های هوایی، می‌شوند. جایی که این آنتی‌بادی‌ها ترشحی موجب مهار ورود میکروب‌های بلعیده شده یا تنفس شده می‌گردند (بازگشت به فصل ۱۴). آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین به‌طور فعال از جفت عبور کرده و وارد جریان خون جنین در حال نمو می‌شوند. در ایمنی سلولی لنفوسیت‌های T فعال‌شده قادر به مهاجرت به جایگاه‌های عفونت و التهاب در اندام‌های محیطی می‌باشند ولی نمی‌توانند وارد ترشحات مخاطی شده و یا از جدار جفت عبور نمایند.
- ***آنتی‌بادی‌هایی که ایمنی محافظتی را در بدن میانجی‌گری می‌کنند، ممکن است از پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با طول عمر کوتاه یا بلند مشتق شوند.*** نخستین برخورد با آنتی‌ژن، هم با عفونت و چه با واکسیناسیون منجر به فعال‌شدن لنفوسیت‌های B مبتدی شده و به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره تمایز می‌یابند (بازگشت به فصل ۱۲). برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن‌ها منجر به فعال‌شدن سلول‌های B خاطره و ایجاد پاسخ آنتی‌بادی قوی‌تر و سریع‌تر می‌گردد. پلاسماسل‌هایی که در پاسخ اولیه ایمنی از ناحیه حاشیه‌ای و یا سلول‌های B نوع B-1 در پاسخ‌های ایمنی مستقل از T تولید می‌شوند، طول عمر کوتاهی دارند. در مقابل، پلاسماسل‌های واقع در مرکز زایا که تولیدکننده آنتی‌بادی تعویض کلاس شده می‌باشند، به مغز استخوان مهاجرت نموده و در آن‌جا باقی می‌مانند. در مغز استخوان این سلول‌ها تولید آنتی‌بادی‌ها را برای سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن ادامه می‌دهند. بیش‌تر IgG موجود در سرم افراد سالم از همین سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با عمر طولانی تولید می‌شود که القای آن‌ها پس از برخورد سلول‌های B مبتدی و خاطره با آنتی‌ژن‌های مختلف در طی زندگی فرد صورت گرفته است. فرد ایمن اگر با آنتی‌ژنی مانند یک میکروب که پیش‌تر وارد بدن شده مواجه شود، سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با طول عمر زیاد، مقدار آنتی‌بادی‌های گردشی را برای حفاظت سریع بر ضد آنتی‌ژن افزایش می‌دهند، در همان هنگام فعال‌شدن سلول‌های خاطره موجب ساخته‌شدن مقدار زیادی از آنتی‌بادی به‌صورت یک‌باره می‌شوند که دامنه



شکل ۱-۱۳. کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها. آنتی‌بادی‌های ضدمیکروبی، میکروب‌ها (و سموم آن‌ها را که در شکل نشان داده نشده) را خنثی می‌کنند، آن‌ها را برای فاگوسیتوز و سلول‌کشی با میاجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی اپسونیزه نموده و سیستم کمپلمان را نیز فعال می‌کنند. این کارهای اجرایی گوناگون با میانجی‌گری ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد.

محافظتی کارآمدتری را برای برخوردهای بعدی فراهم می‌آورد.

* ***بسیاری از کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها از طریق نواحی ثابت موجود در زنجیره سنگین مولکول ایمونوگلوبولین (Ig) انجام می‌شود، یعنی ایزوتایپ‌های مختلف زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین مسئول اجرای کارهای متفاوتی می‌باشند*** (جدول ۲-۱۳). به‌طور مثال، برخی از زیرگروه‌های IgG با اتصال به گیرنده‌های Fc باعث تسهیل بیگانه‌خواری ذرات متصل به آنتی‌بادی می‌شوند، مولکول‌های IgM و بعضی از زیرگروه‌های IgG (IgG1، IgG2 و IgG3 اما نه IgG4) سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند و IgE با اتصال به گیرنده‌های Fc در سطح ماستوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها، آن‌ها را برای فعال‌شدن تحریک می‌کند. هر کدام از این سازوکارهای اجرایی در ادامه همین فصل تشریح خواهند شد. از آن‌جا که سیستم ایمنی هومورال برای عوامل بیگانه اختصاصی عمل می‌کند، هنگام مواجهه بدن با میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های مختلف، تعویض نوع

جدول ۲-۱۳. کارکردهای ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی

ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی	کارهای اجرایی اختصاصی ایزوتایپ
IgG	اپسونیزه کردن آنتی‌ژن‌ها برای بلعیده‌شدن توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان سلول‌کشی وابسته به آنتی‌بادی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی ایمنی نوزادی: انتقال آنتی‌بادی مادری از راه جفت و روده مهار پس‌خورد (فیدبکی) فعال شدن سلول B
IgM	فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B مبتدی*
IgA	ایمنی مخاطی: ترشح IgA به فضای داخلی مجاری گوارشی و تنفسی فعال‌سازی کمپلمان از طریق مسیر لکتین یا مسیر آلترناتیو
IgE	تخلیه گرانولی ماستوسیت (با واکنش‌های حساسیت شدید زودرس)
IgD	گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B مبتدی*

ایمونوگلوبولین در لنفوسیت‌های B روی می‌دهد که این امر بهترین روش برای نبرد با میکروب‌ها می‌باشد. در روند فعالیت سلول‌های B، سایتوکاین‌های مترشحه از سلول‌های T کمکی فولیکولی به همراه لیگاندهای CD40 سطح این سلول‌ها، مهم‌ترین محرک برای تعویض ایزوتایپ ایمونوگلوبولین می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۲). خنثی‌سازی آنتی‌ژن تنها فعالیت آنتی‌بادی است که فقط با اتصال به آنتی‌ژن انجام می‌شود و نیاز به مشارکت نواحی ثابت ایمونوگلوبولین ندارد.

اگرچه بسیاری از کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها از راه نواحی ثابت زنجیره سنگین آنتی‌بادی انجام می‌شود، ولی عامل محرک اولیه این اعمال، اتصال آنتی‌ژن به نواحی متغیر می‌باشد. اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی مانند پلی‌ساکاریدها و با اتصال به اپی‌توپ‌های تکراری بر سطح میکروب‌ها، سبب نزدیک‌شدن نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها به یکدیگر می‌شود. این امر به فعال‌شدن کمپلمان و افزایش برهم‌کنش‌های آنتی‌بادی‌ها با گیرنده‌های Fc سطح بیگانه‌خوارها می‌شود. ضرورت اتصال به آنتی‌ژن سبب می‌شود که آنتی‌بادی با اتصال به آنتی‌ژن سازوکارهای اجرایی متعددی را فقط در شرایط مورد نیاز فعال کند؛ یعنی هنگامی که مولکول‌های آنتی‌بادی به‌طور اختصاصی به آنتی‌ژن متصل شوند، فعالیت‌های اجرایی بروز می‌کنند نه در زمانی که آنتی‌بادی به صورت آزاد یا گردشی در خون و بدون اتصال به آنتی‌ژن حضور داشته باشد.

با این مقدمه از ایمنی هومورال، بحث در مورد فعالیت‌های متعدد آنتی‌بادی‌ها در دفاع از میزبان را آغاز می‌کنیم.

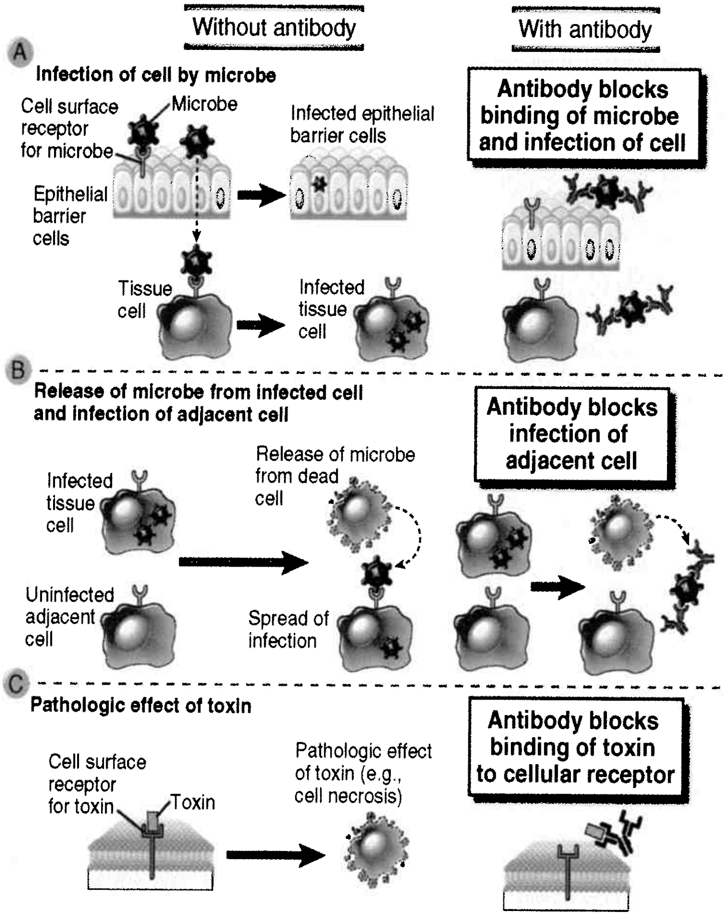
خنثی‌سازی[1] میکروب‌ها و سموم میکروبی

آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر ضد میکروب‌ها و سموم میکروبی، از اتصال آن‌ها به گیرنده‌های سلولی جلوگیری می‌کنند (شکل ۲-۱۳). با این راهکار آنتی‌بادی‌ها با مهار و خنثی‌سازی عفونت‌های میکروبی از آثار زیان‌بار عفونت‌ها نیز جلوگیری خواهند کرد. بسیاری از میکروب‌ها با اتصال مولکول‌های سطحی خاص میکروبی به پروتئین‌ها و لیپیدهای غشای سلول‌های میزبان وارد سلول می‌شوند. برای نمونه ویروس‌های آنفلوانزا با کمک هماگلوتینین پوشش خود، سلول‌های پوششی دستگاه تنفسی را آلوده نموده و باکتری‌های گرم منفی با استفاده از مژک‌های اتصالی، انواع مختلفی از سلول‌های میزبان را آلوده می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها با اتصال به ساختارهای میکروبی و ایجاد ممانعت فضایی از اتصال آن‌ها به گیرنده‌های سلولی و در نتیجه از عفونت جلوگیری می‌کنند. در بعضی موارد ممکن است آنتی‌بادی‌ها با اتصال به میکروب با تغییرات آلوستریک (شکل فضایی) موجب تغییر در ساختار پروتئین‌های مهم میکروبی می‌شوند، به نحوی که از واکنش میکروب با گیرنده‌های سلولی جلوگیری می‌شود. چنین واکنش‌هایی، مثال‌هایی از آثار آلوستریکی (تغییر شکل فضایی) القایی با آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. بسیاری از سموم میکروبی با اتصال به گیرنده‌های خاص باعث آسیب سلولی می‌شوند. برای نمونه، سم میکروب کزاز با اتصال به گیرنده‌های موجود در صفحه انتهایی محرک انتقال عصبی - عضلانی را در محل اتصال عصب به عضله مهار می‌کند و سبب بی‌حسی و فلج می‌شود. سم دیفتری با اتصال به گیرنده‌های سلولی به سلول‌های مختلف وارد می‌شود و سنتز پروتئین را مهار می‌کند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر ضد چنین سمومی با ایجاد ممانعت فضایی از واکنش سم بر سلول‌های میزبان جلوگیری نموده و بدین صورت از آسیب بافتی و بیماری متعاقب آن ممانعت به عمل می‌آورند.

به‌طور کلی برای خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم آن‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها، فقط به نواحی اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن نیاز است. بنابراین خنثی‌سازی به کمک همه ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی موجود در گردش خون و با ترشحات مخاطی ایجاد می‌شود. به‌طور تجربی قطعات Fab یا F(ab′)2 حاصل از آنتی‌بادی‌های اختصاصی که فاقد نواحی Fc زنجیره سنگین هستند نیز قادرند سم خاصی را خنثی کنند. بیش‌تر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده موجود در

---

1. Neutralisation



شکل ۲-۱۳. خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم آن‌ها به وسیله آنتی‌بادی‌ها. **A.** آنتی‌بادی‌ها از اتصال میکروب‌ها به سلول‌ها جلوگیری نموده و بدین طریق سبب مهار توانایی میکروب‌ها برای آلوده‌ساختن سلول‌ها می‌شوند. **B.** آنتی‌بادی‌ها انتشار میکروب‌ها را از یک سلول آلوده به سلول‌های مجاور غیرآلوده مهار می‌نمایند. **C.** آنتی‌بادی‌ها اتصال سموم میکروبی را به سلول‌ها مهار کرده و بنابراین آثار آسیب رسانی این سموم را مهار می‌کنند.

خون به‌طور معمول ایزوتایپ‌های IgG و در اندام‌های مخاطی، ایزوتایپ Iga می‌باشند. کارآمدترین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، آن‌هایی هستند که میل پیوندی زیادی برای آنتی‌ژن‌های اختصاصی خود دارند. این‌گونه آنتی‌بادی‌ها در طی روند بلوغ میل پیوندی تولید می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). بسیاری از واکسن‌های ایمنی‌زا با تحریک تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده با میل پیوندی زیاد کارکرد خود را انجام دهند (جدول ۱-۱۳).

یک سازوکار که میکروب‌ها آن را برای گریز از چنگال ایمنی میزبان تکامل داده‌اند، جهش در ژن‌های رمزکننده آنتی‌ژن‌های سطحی است که اهدافی برای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌باشند.

اپسونیزه‌شدن (تسهیل بلع) با میانجی‌گری آنتی بادی و بیگانه‌خواری

آنتی‌بادی‌های ایزوتایپ IgG، میکروب‌ها را پوشانده (اپسونیزه کرده) و سبب تسریع بیگانه‌خواری آن‌ها با اتصال به گیرنده‌های Fc در سطح بیگانه‌خوارها می‌شوند. بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها میکروب‌ها را برای سرآغاز راهی که به کشته شدن درون سلولی و تجزیه شدن آن‌ها منتهی می‌گردد، می‌بلعند. این بیگانه‌خوارها گیرنده‌هایی را در سطح خود ظاهر می‌کنند که به میکروب‌ها به‌طور مستقیم و حتی در غیاب آنتی‌بادی متصل می‌شوند و پس از بلع، آن‌ها را هضم می‌کنند که یک سازوکار از ایمنی ذاتی در پاک‌سازی میکروب‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۴). در صورتی که بیگانه‌خوار بتواند به

ذراتــی بــا مــیل پــیوندی زیــاد مــتصل مــی‌شود، کــارآیــی بــیگانه‌خواری بــه‌طور مشــخص افــزایش خــواهــد یــافت. بیگانه‌خوارهـای تک‌هسـته‌ای و نـوتروفیل‌ها گـیرنده‌هایی برای نواحی Fc آنـتی‌بادی‌های IgG دارنـد کـه مـی‌توانـند بــــه‌طور اخــــتصاصی بــــه ذرات پــوشیده از آنــتی‌بادی (اپسونیزه‌شدن) متصل شوند. هم‌چنین میکروب‌ها مـمکن است با یکی از فرآورده‌های فعال‌شدن کمپلمان به نام C3b اپسونیزه‌شده و با اتصال به گیرنده لکوسیت برای C3b بلع شوند (این روند در ادامه این فصل تشریح خواهد شد) روند پــوشانده‌شدن ذرات هــدف بــرای تــقویت بــیگانه‌خواری، اپسونیزه‌شدن[1] نامیده می‌شود و موادی که این کار را انجام می‌دهند، آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های کـمپلمان هسـتند کـه ***اپسونین*** نامیده می‌شود.

گیرنده‌های Fc لکوسیت

لکـوسیت‌ها، گـیرنده‌های Fc را بـر سـطح خـود بـروز می‌دهند. این گیرنده‌ها به نواحی ثابت آنتی‌بادی متصل می‌شوند و بدین شکـل بـاعث تـقویت بـیگانه‌خواری ذرات پوشیده شده با آنتی‌بادی می‌شوند و پیام‌هایی را تحویل می‌دهند که فـعالیت‌های لکـوسیت‌ها را تـنظیم می‌کنند. دیگـر گـیرنده‌های Fc انـتقال آنـتی‌بادی‌ها بـه جایگاه‌های گوناگون را میانجی‌گری می‌کنند. گیرنده‌های Fc بــرای انـواع مـختلف ایـزوتایپ‌های زنـجیره سـنگین ایمونوگلوبولین، در بسـیاری از جـمعیت‌های لکـوسیت‌ها بروز می‌کنند و فعالیت‌های گوناگونی را در سیستم ایـمنی برعهده دارند. مهم‌ترین گیرنده Fc برای بیگانه‌خواری ذرات اپسونیزه‌شده، گیرنده $Fc\gamma$ هستند کـه بـه زنـجیره سـنگین آنتی‌بادی IgG متصل می‌شوند. در این فصل این گیرنده‌ها مورد بحث قرار خواهند گرفت. گیرنده‌های Fc که بـه IgE متصل می‌شند، در فصل بیستم بیان مـی‌شوند. گـیرنده Fc نوزادان ($Fc\gamma Rn$) که در جفت، سلول‌های اپی‌تلیال روده و اندوتلیوم رگ‌ها ظاهر می‌شوند، در فصل پنجم تشریح شد. گیرنده Poly-Ig که در انتقال IgA و IgM از مـیان سـلول (ترانس سـیتوز) نـقش دارنـد، و در فـصل چـهاردهم بـیان می‌شوند).

گــیرنده‌های Fc بــراســاس مــیل پــیوندیشان بــرای زنجیره‌های سنگین زیرگروه‌های IgG به سه گـروه I، II و III دسته‌بندی مـی‌شوند. گـیرنده‌های Fc مـختلفی نـیز در انواع سلول گوناگون بروز می‌یابند (جدول ۳-۱۳). در کل مجموعه‌های ایمنی دارای IgG1 و IgG3 به‌طور کارآمدی به گیرنده‌های Fc فعال‌کننده متصل‌شده امـا مـجموعه‌های دارای IgG2 به‌خوبی متصل نمی‌شوند. IgG4 میل پیوندی ضــعیفی بـرای گـیرنده‌های Fc فـعال‌کننده دارد و کـارکرد زیستی این ایزوتایپ به‌خوبی شناخته نشده است. بیش‌تر گیرنده‌های Fc منجر به فعال‌شدن سلول می‌شوند، غـیر از $Fc\gamma RII$ که گیرنده مهاری می‌باشد. هـمه گـیرنده‌های $Fc\gamma$ دارای زنجیره متصل به لیگاند به نام زنجیره α می‌باشند که لیگـــاندهای IgG را شـــناسایی مــی‌کند. تـفاوت‌ها در اختصاصی بودن یا میل پیوندی هر یک از گیرنده‌های $Fc\alpha$ برای انواع ایزوتایپ‌های IgG براساس تـفاوت در سـاختار زنجیره‌های آلفای این گیرنده‌ها می‌باشد. همه گیرنده‌های Fc از راه آنتی‌بادی‌های مـتصل بـه آنـتی‌ژن فـعال مـی‌شوند و آنتی‌بادی‌های آزاد یا در حال گردش فاقد این کارکرد هستند. در همه گیرنده‌های FcR غیر از $Fc\gamma RII$ زنجیره آلفا همراه با یک یا چند زنجیره پلی‌پپتیدی دیگر می‌باشد که در انـتقال پیام نـقش دارنـد (شکـل ۳-۱۳). اعـمال انـتقال پـیام در $Fc\gamma RII$ به کمک دنباله سیتوپلاسمی زنجیره آلفا صـورت می‌پذیرد.

سه گروه اصلی از گیرنده‌های Fc اختصاصی برای IgG چندین ایزوفورم دارند که ممکن است از دیدگاه ساختار و کارکرد متفاوت باشند (بـازگشت بـه جـدول ۳-۱۳) و در ادامه شرح داده می‌شوند. FcRn یک کارکرد بـی‌همتا دارد که در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفت.

- ***$Fc\gamma RI$ (CD64)*** مــهم‌ترین گـیرنده $Fc\gamma$ در سـطح بیگانه‌خوارها می‌باشد. این گیرنده در سطح ماکروفاژها ونوتروفیل‌ها بروز می‌کند و با میل پیوندیزیاد (Kd آن 10^{-8} تـا 10^{-9} مـولار) بــه IgG1 و IgG3 مـتصل می‌شود (در موش گیرنده $Fc\gamma RI$ با میل پیوندی زیـاد به‌طور ترجیحی به آنتی‌بادی‌های IgG2a و IgG2b/2c متصل می‌گردد). ناحیه بزرگ پایانه آمینی زنجیره آلفـا، سه دمین شبه ایمونوگلوبولینی دارد که در بیرون سلول به‌صورت چین‌خورده قرار دارند. زنـجیره آلفـا، نـاحیه

1. Opsonization

جدول ۳-۱۳. گیرنده‌های Fc

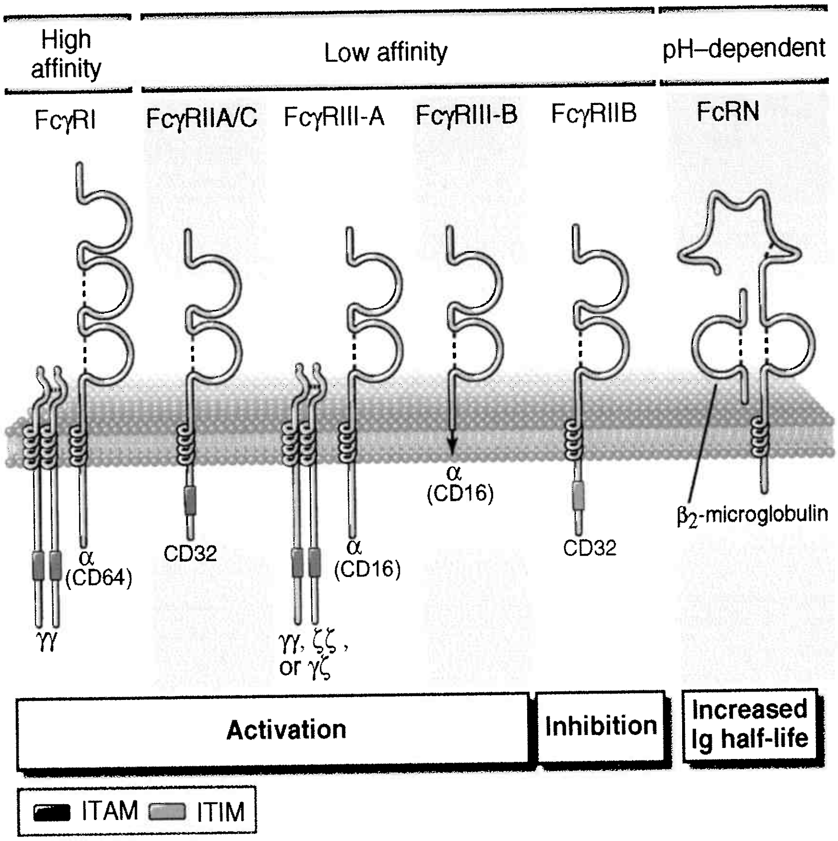
نوع گیرنده Fc	میل پیوندی برای ایمونوگلوبولین	توزیع سلولی	عملکرد
FcγRI (CD46)	زیاد ($K_d < 10^{-9}$ M)، به IgG1 و IgG3 وصل می‌شود. می‌تواند به IgG تک واحدی متصل شود	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و همچنین ائوزینوفیل‌ها	بیگانه‌خواری، فعال‌سازی بیگانه‌خوارها
FCγRIIA (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، پلاکت‌ها	بیگانه‌خوری، فعالی‌سازی سلولی
FcγRIIB (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	لنفوسیت‌های B	مهار فیدبکی پاسخ‌های گوناگون سلولی
FcγRIIC (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، NK	بیگانه‌خواری، فعال‌سازی سلولی
FcγRIIIA (CD16)	کم ($K_d > 10^{-6}$ M)	سلول‌های کشنده طبیعی	سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی
FcεRIIIB (CD16)	کم ($K_d > 10^{-6}$ M)؛ پروتئین متصل به GPT	نوتروفیل‌ها	بیگانه‌خواری (ناکارآمد)
FcεRI	بالا ($K_d > 10^{-10}$ M)؛ به IgE تک‌واحدی (مونومر) وصل می‌شود	ماستوسیت‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها	فعال‌سازی سلولی (دگرانوله‌کردن)
RcεRII (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	لنفوسیت‌های B، ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های لانگرهانس	ناشناخته
FcαR (CD89)	کم ($K_d > 10^{-6}$ M)	نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، مونوسیت‌ها	فعال‌سازی سلولی؟

اختصارات: GPI= گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول؛ NK= کشنده طبیعی

متصل‌شونده به Fc می‌باشد. این ناحیه از FcγRI با پروتئین پیام‌رسان دو رشته‌ای همسانی همراه است که با پیوند دی سولفیدی به هم متصلند و موسوم به زنجیره گامای FcR می‌باشند. زنجیره گاما در مجموعه پیام‌رسان FcγRIII، FcαR و FcεRI نیز مشاهده می‌شود. زنجیره گاما فقط دارای یک پایانه آمینی خارج سلولی کوتاه ولی پایانه کربوکسیلی بلند بوده که همسان (هومولوگ) زنجیره زتای مجموعه TCR است. همانند زنجیره زتای TCR، زنجیره گامای FcR نیز دارای الگوهای گیرنده ایمنی فعال‌شده با تیروزین (ITAM) بوده که اتصال آن به گیرنده‌های مجتمع شده باعث فعال‌شدن تیروزین کینازهای پروتئینی می‌شود. FcγRI همانند گیرنده با میل پیوندی زیاد برای IgE (بازگشت به فصل بیستم) با لیگاندهای ایمونوگلوبولین خود اشباع می‌شود. تحریک گیرنده‌های Fc نیاز به تجمع آن‌ها در سطح غشا داشته و فعال‌شدن آن‌ها از طریق ایمونوگلوبولین‌های متصل به آنتی‌ژن که به صورت لیگاندی چندظرفیتی می‌باشند، صورت می‌گیرد.

رونویسی از ژن FcγRI و بروز FcγRI در ماکروفاژها با IFN-γ تحریک می‌شود. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی که به‌خوبی به گیرنده Fcγ متصل می‌شوند (مانند IgG2a در موش) در نتیجه تعویض ایزوتایپ سلول‌های B با میانجی‌گری IFN-γ تولید می‌شوند. افزون بر این، IFN-γ به‌طور مستقیم فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تحریک می‌کند (بازگشت به فصل ۱۱).

- ***FcγRII (CD32)*** به زیرکلاس‌های IgG (IgG1 و IgG3) با میل پیوندی کم (مولار $K_d 10^{-6}$) متصل می‌شود. ژن و تنوع منجر به تولید سه ایزوفرم A، B و C گیرنده FcγRII می‌شود. این ایزوفرم‌ها دمین‌های سلولی و اختصاصی بودن لیگاندی مشابهی دارند ولی



شکل ۳-۱۳. ترکیب زیرواحد گیرنده‌های Fcγ. مدل‌های نمادین گیرنده‌های Fc انسانی شامل زنجیره‌های آلفا متصل شونده به Fc و زیرواحدهای انتقال پیام FcγRIII-B پروتئین متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول است که کارکرد انتقال پایم آن ناشناخته است. FcγRIIA و FcγRIIC از نظر ساختاری مشابه گیرنده‌های فعال‌کننده با میل پیوندی کم می‌باشند که اندکی الگوی بیان متفاوتی دارند.

در ساختار دنباله سیتوپلاسمی، توزیع سلولی و اعمال خود با یکدیگر متفاوت هستند. FcγRIIA در سطح نوتروفیل‌ها و بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای بروز می‌کند و احتمال دارد در بیگانه‌خواری ذرات اپسونیزه‌شده شرکت کند. در حالی که مولکول FcγRIIC در سطح نوتروفیل‌ها و بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و سلول‌های NK بروز می‌کند. دنباله سیتوپلاسمی FcγRIIA و FcγRIIC دارای ITAM می‌باشند و اتصال به سلول‌ها یا ذرات پوشیده از IgG1 یا IgG3 قادرند پیام فعال‌کننده را به بیگانه‌خوارها ارسال نمایند. گیرنده مهاری FcγRIIB بر روی تمام سلول‌های ایمنی به غیر از سلول‌های NK ظاهر می‌شوند و تنها گیرنده Fc برای سلول‌های B می‌باشند. کارکرد آن در مباحث بعد شرح داده می‌شود.

- ***FcγRIII (CD16)*** نیز گیرنده با میل پیوندی کم برای IgG می‌باشد. بخش خارج سلولی و متصل‌شونده به لیگاند آن از نظر ساختار و میل پیوندی و اختصاصی‌بودن برای IgG شبیه FcγRII است. این گیرنده به دو شکل وجود دارد که هر یک با یک ژن جداگانه می‌شوند. ایزوفرم FcγRIIIA پروتئینی غشا گذر است که به‌طور عمده در سطح سلول‌های NK ظاهر می‌شود. مولکول FcγRIIIA با هومودایمر زنجیره گامای FcR یا هومودایمر زنجیره زتای TCR و یا هترودایمر زنجیره گامای FcR و زتای TCR همراه

است. این همراهی بـرای بـروز آن در سـطح سـلول و کارکرد آن لازم می‌باشد، زیرا پیام‌های فـعال‌کنند درون سلولی در این زنجیره‌ها از طریق مولکول‌های ITAM تحویل داده می‌شوند. ایزوفرم FcγIIIB نوعی پروتئین متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) است که در سطح نوتروفیل‌ها بروز می‌کند. این ایـزوفرم در فـعال‌کردن بـیگانه‌خواری بـا فـعال‌سازی نـوتروفیل‌ها نقشی ندارد و کارکرد آن به خوبی شناخته نشده است.

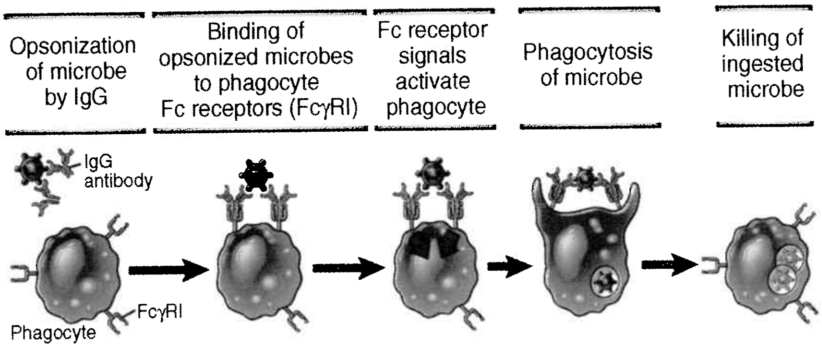
افزون بر این گیرنده‌های Fcγ، گیرنده‌های دیگری برای زنجیره‌های سنگین IgE و IgA وجود دارد (بـازگشت بـه جدول ۳-۱۳). FcεRI را در فصل ۲۰ در زمینه فعال‌شدن ماست‌سل‌ها بحث خواهیم کـرد. کـارکرد FcαR هـنوز بـه خوبی اثبات نشده است.

نقش گیرنده‌های Fcγ در بیگانه‌خواری و فعال‌کردن بیگانه‌خوارها

بیگانه‌خواری ذرات پوشیده با IgG با اتصال قسمت‌های Fc آنتی‌بادی‌های پوشاننده به گیرنده‌های Fc موجود در سـطح سـلول‌های بـیگانه‌خوار انـجام مـی‌شود (شکـل ۴-۱۳). زیرگروه‌های IgG (IgG1 و IgG3) که به بـهترین نـحو بـه ایـن گـیرنده‌ها مـتصل مـی‌شوند، کـارآمـدترین اپسونین‌ها برای تقویت بیگانه‌خواری می‌باشند. هـمان‌طور که پیش‌تر گفته شد، FcγRI (CD64) گیرنده با میل پیوندی زیــاد در ســلول‌های بــیگانه‌خواری ذرات اپســونیزه‌شده می‌باشد. ذرات اپسونیزه شده بـه درون وزیکـول‌هایی کـه فاگوزوم نام دارند، کشانده می‌شوند که با لیزوزوم‌ها ادغام شــده و ذرات بـلع‌شده در ایـن فـاگـولیزوزوم‌ها تـخریب می‌شوند. روند فعال‌شدن به اتصال متقاطع FcRها با چند مولکول ایمونوگلوبولین (به‌طور مثال میکروب‌های پوشیده از ایمونوگلوبولین یـا مـجموعه ایـمنی) نـیاز دارد. اتـصال متقاطع زنجیره‌های آلفای این گیرنده‌ها باعث ایجاد وقـایع انتقال پیام نظیر آنچـه کـه در اتـصال مـتقاطع گـیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها دیده می‌شود (بازگشت بـه فـصل ۷) می‌گردد. این رویدادها عبارتند از: فسفوریلاسیون تیروزن با واسطه کیناز Src در ITAMهـای زنـجیره‌های پـیام‌دهنده FcRها، فراخوانی وابسته به دمین SH2 کینازهای خانواده Src به محل ITAM، فعال‌شدن کـیناز PI-3، فـراخـوانـی مولکول‌های سازواگر شامل SLP-76 و BLNK و در نهایت فرخوانی آنزیم‌هایی نظیر فسفولیپاز Cγ و کینازهای خانواده Tec، این رویدادها منجر به ساخته شدن ایـنوزیتول تـری فسفات و دی آسیل گلیسرول شده و گسیل کردن کلسیم را یکنواخت نگه می‌دارد. این مسیرهای پیام‌رسانی تعدادی از پاسخ‌ها را در لکوسیت‌ها القا می‌کنند که شامل رونویسی از ژن‌هــای رمـزکننده سـایتوکاین‌ها، مـیانجی‌های التـهابی و آنزیم‌های میکروب‌کش بوده و سیال شدن اسکلت سلولی نیز منجر به بیگانه‌خواری، اگزوسیتوز گرانولی و مـهاجرت سلول می‌گردد. اصلی‌ترین مواد ضدمیکروبی ساخته شده در بیگانه‌خوارهای فعال‌شده عبارتند از: گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن، اکسید نیتریک و آنزیم‌های هیدرولیز کنند. این‌ها همان موادی هستند که در پاسخ‌های ایمنی ذاتـی (کـه در فصل ۴ گفته شد) ساخته می‌شوند. ممکن است همین مواد ضدمیکروبی باعث آسیب بافتی شوند. این سازوکار آسیب بــافتی بـا مـیانجی‌گری آنـتی‌بادی در بـیماری‌های ازدیـاد حساسیت دارای اهمیت می‌باشد (بازگشت به فـصل ۱۹). مـوش‌های حـذف ژن شـده کـه در آن‌هـا ژن زنـجیره α از FcγRI که به قطعه Fc آنتی‌بادی متصل می‌شود یا زنجیره γ که پیام‌ها را منتقل می‌کند، از بین رفـته است. در دفـاع در مقابل میکروب‌هایی که با میانجی‌گری آنـتی‌بادی صـورت می‌گیرد، اختلال خـواهـند داشت و هـم‌چنین انـواعـی از زیـرگروه‌های IgG را کـه بـاعث آسـیب بـافتی مـی‌شوند، نمی‌سازند. این مطلب نشانگر نقش اصلی گـیرنده‌های Fc در این فرآیندها می‌باشد.

انتقال پیام مهاری از طریق گیرنده FcγRIIB

گیرنده FcγRIIB نوعی گیرنده Fc مهاری بوده که پیش‌تر در مبحث پیام مـهاری در سـلول‌های B و فـرآیـند بـازخـورد آنتی‌بادی مورد بحث قرار گرفت (بازگشت بـه فـصل ۱۲). FcγRIIB تنها گیرنده Fc است که حاوی الگوی ITIM در دنــباله سـیتوپلاسمی مـی‌باشد. FcγRIIB نـیز در سـطح ســـلول‌های دنـــدریتیک، نـــوتروفیل‌ها، مـــاکـــروفاژها و ماستوسیت‌ها بروز یافته و ممکن است در تنظیم پاسخ‌های این سلول‌ها به گیرنده‌های Fc فعال‌کننده و دیگر محرک‌ها نقش داشته باشد. نوعی شیوه درمانی تجربی اما سـودمند

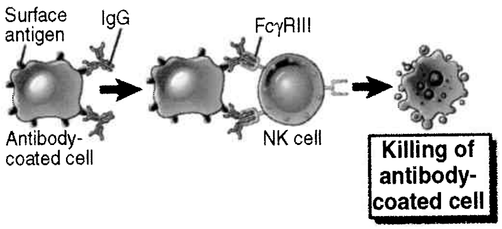


شکل ۴-۱۳. اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز میکروب‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی. آنتی‌بادی‌های برخی از زیرگروه‌های IgG به میکرب‌ها متصل‌شده و سپس توسط گیرنده‌های Fc برروی بیگانه‌خوارها شناسایی می‌شوند. پیام‌های حاصل از گیرنده Fc، فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه شده را تسریع کرده و سبب فعال‌شدن بیگانه‌خوارها برای تخریب این میکروب‌ها می‌گردند. سازوکار باکتری‌کشی بیگانه‌خوارها در فصل چهارم (بازگشت به شکل ۱۳-۴) و فصل ۱۰ (بازگشت به شکل ۷-۱۰) شرح داده شده است.

بسیاری از بیماری‌های خودایمن، تزریق درون رگی **مخلوط**[1] IgG انسانی (IVIG) می‌باشد. IVIG ممکن است سبب تحریک FcγRIIB برای تولید پیام‌های مهاری در لنفوسیت‌های B و دیگر سلول‌ها گردد. پیامد این امر کاهش تولید آنتی‌بادی و فرونشاندن التهاب است. سازوکار دیگری که ازطریق آن ممکن است IVIG سبب بهبودی بیماری شود، رقابت با اتو آنتی‌بادی‌های (آنتی‌بادی‌های خودی) گردشی برای گیرنده Fc نوزادی می‌باشد که این امر منجر به افزایش پاک‌سازی آنتی‌بادی می‌شود (بازگشت به فصل ۵).

سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی[2]

سلول‌های NK و دیگر لکوسیت‌ها از طریق گیرنده‌های Fc خود به سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی متصل شده و آن‌ها را تخریب می‌نمایند. این روند به نام سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) موسوم می‌باشد (شکل ۵-۱۳). روند ADCC نخست در نقش عملکردی مهم از سوی سلول‌های NK مطرح شد. این سلول‌ها قادرند با استفاده از گیرنده‌های Fc خود یعنی FcγRIIIA به سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی متصل شوند. مولکول FcγRIIIA (CD16) گیرنده‌ای با میل پیوندی کم



شکل ۵-۱۳. سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی. برخی از زیرگروه‌های IgG به سلول‌ها (نظیر سلول‌های آلوده) متصل می‌شوند و سپس Fc این آنتی‌بادی‌های متصل شده به وسیله گیرنده Fc سلول‌های NK مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سلول‌های NK فعال شده سلول‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی را از بین می‌برند. احتمال می‌رود سلول‌های NK حتی بتوانند سلول‌های هدف بارزکننده مولکول‌های MHC کلاس I را زمانی که اپسونیزه شده‌اند، تخریب نمایند.

است که به مولکول‌های IgG متصل به سطح سلول اتصال یافته ولی به IgG مونومر موجود در گردش خون متصل نمی‌شود. بنابراین ADCC فقط زمانی روی می‌دهد که

1. Pooled Intra Venous IgG
2. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity

سلول هدف با آنتی‌بادی پوشیده شده باشد. بنابراین IgG آزاد پلاسما قابلیت فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی را ندارد و هم‌چنین نمی‌تواند با IgG موجود در سطح سلول‌ها برای اتصال به مولکول‌های FcγRIII رقابت نماید. اتصال مولکول‌های FcγRIII به سلول‌های هدف پوشیده با آنتی‌بادی، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را برای ساخت و ترشح سایتوکاین‌ها به‌خصوص IFN-γ فعال می‌کند. هم‌چنین این رویداد باعث رهاشدن محتویات گرانول‌های سیتوپلاسمی نیز می‌شود که فعالیت سلول‌کشی سلول‌های کشنده طبیعی را میانجی‌گری می‌کند (بازگشت به فصل ۴) روند سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی به راحتی در محیط آزمایشگاه (in vitro) قابل مشاهده می‌باشد، ولی نقش آن در دفاع بدن بر ضد میکروب‌ها به‌طور قطعی به اثبات نرسیده است. احتمال دارد ADCC سازوکار مهمی برای حذف سلول‌هایی باشد که در روش‌های درمانی اختصاصی با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال پوشیده شده‌اند، مانند سلول‌های B و سلول‌های توموری مشتق از B که با مولکول‌های آنتی CD20 مورد هدف قرار می‌گیرند.

پاک‌سازی کرم‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها با یکدیگر میانجی دفع و کشته‌شدن برخی از کرم‌های انگلی می‌باشند. کرم‌های بزرگ‌تر از آن هستند که بیگانه‌خوارها آن‌ها را ببلعند. هم‌چنین پوشش آن‌ها به‌طور نسبی به فرآورده‌های ضد میکروب نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مقاوم می‌باشد، ولی با نوعی پروتئین کاتیونی و سمی موسوم به پروتئین بازی اصلی که در گرانول‌های ائوزینوفیل موجود است، تخریب می‌شوند. آنتی‌بادی‌های IgE، IgG و IgA که کرم‌ها را پوشانده‌اند، می‌توانند به گیرنده‌های Fc در سطح ائوزینوفیل‌ها متصل شده و موجب دگرانوله شدن این سلول‌ها شوند. رهاشدن پروتئین بازی و دیگر محتویات گرانول‌های ائوزینوفیل سبب از بین رفتن انگل‌ها می‌شود. گیرنده Fcε ائوزینوفیل‌ها (FcεRI) با میل پیوندی زیاد فاقد زنجیره انتقال پیام β است و فقط به‌طور ضعیف از طریق زنجیره γ انتقال پیام رخ می‌دهد. افزون بر این، آنتی‌بادی‌های IgE که آنتی‌ژن‌ها را در سطح کرم‌ها شناسایی کرده‌اند، ممکن است موجب دگرانوله شدن ماستوسیت‌ها از طریق گیرنده IgE با میل پیوندی زیاد شوند (بازگشت به فصل ۲۰). میانجی‌های ماستوسیت برونش‌ها دخالت دارند. افزایش حرکات دودی در دفع کرم‌ها از جایگاه‌هایی از قبیل راه‌های هوایی و مجاری معده ـ روده‌ای کارآمد می‌باشد. کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های رهاشده از ماستوسیت‌های فعال‌شده موجب جذب ائوزینوفیل‌ها و نیز دگرانوله‌شدن آن‌ها می‌گردند.

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان یکی از سازوکارهای اجرایی اصلی برای ایمنی هومورال و ایمنی ذاتی می‌باشد. در فصل چهارم به ایجاز پیرامون با نقش کمپلمان در ایمنی ذاتی بحث شد. در این قسمت با جزئیات بیش‌تر درباره فعال‌شدن و تنظیم کمپلمان بحث خواهیم کرد.

نام «کمپلمان» برگرفته از نتایج آزمایش‌هایی است که ژول بورده اندکی پس از کشف آنتی‌بادی ارائه نمود. او ثابت کرد که اگر سرم تازه‌ای که حاوی آنتی‌بادی ضدباکتری است، در درجه حرارت فیزیولوژیک (۳۷ درجه سانتی‌گراد) به محیط باکتری اضافه شود، باکتری را تخریب می‌کند. در حالی که اگر همین سرم در حرارت ۵۶ درجه سانتی‌گراد و یا بیش‌تر قرار گیرد، قدرت تخریبی خود را از دست می‌دهد. این اثر به‌دلیل از بین رفتن فعالیت آنتی‌بادی نبود، زیرا آنتی‌بادی‌ها مقاوم به حرارت می‌باشند و حتی سرم حرارت‌دیده قادر به آگلوتیناسیون باکتری‌ها می‌باشند. بنابراین بورده نتیجه گرفت که سرم تازه باید حاوی ماده دیگری نیز باشد که به حرارت حساس است و برای تخریب باکتری به آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کند یا مکمل آن‌ها است. این ماده بعدها کمپلمان نامیده شد.

سیستم کمپلمان شامل مجموعه‌ای از پروتئین‌های سرمی و سطح سلول است که تحت کنترل دقیق عوامل تنظیم‌کننده قوی، با یکدیگر یا دیگر مولکول‌های سیستم، برای تولید فرآورده‌هایی که عملکرد آن‌ها حذف میکروب‌ها می‌باشد، ارتباط متقابل دارند. پروتئین‌های کمپلمان همان پروتئین‌های موجود در پلاسما هستند که در حالت طبیعی غیرفعال می‌باشند و فقط در شرایط خاصی که بتوانند فرآورده‌هایی برای القای فعالیت‌های اجرایی

مختلف کمپلمان ایجاد کنند، فعال می‌شوند. فعال شدن کمپلمان دارای چندین ویژگی است که برای کارکرد بیعی آن ضروری است.

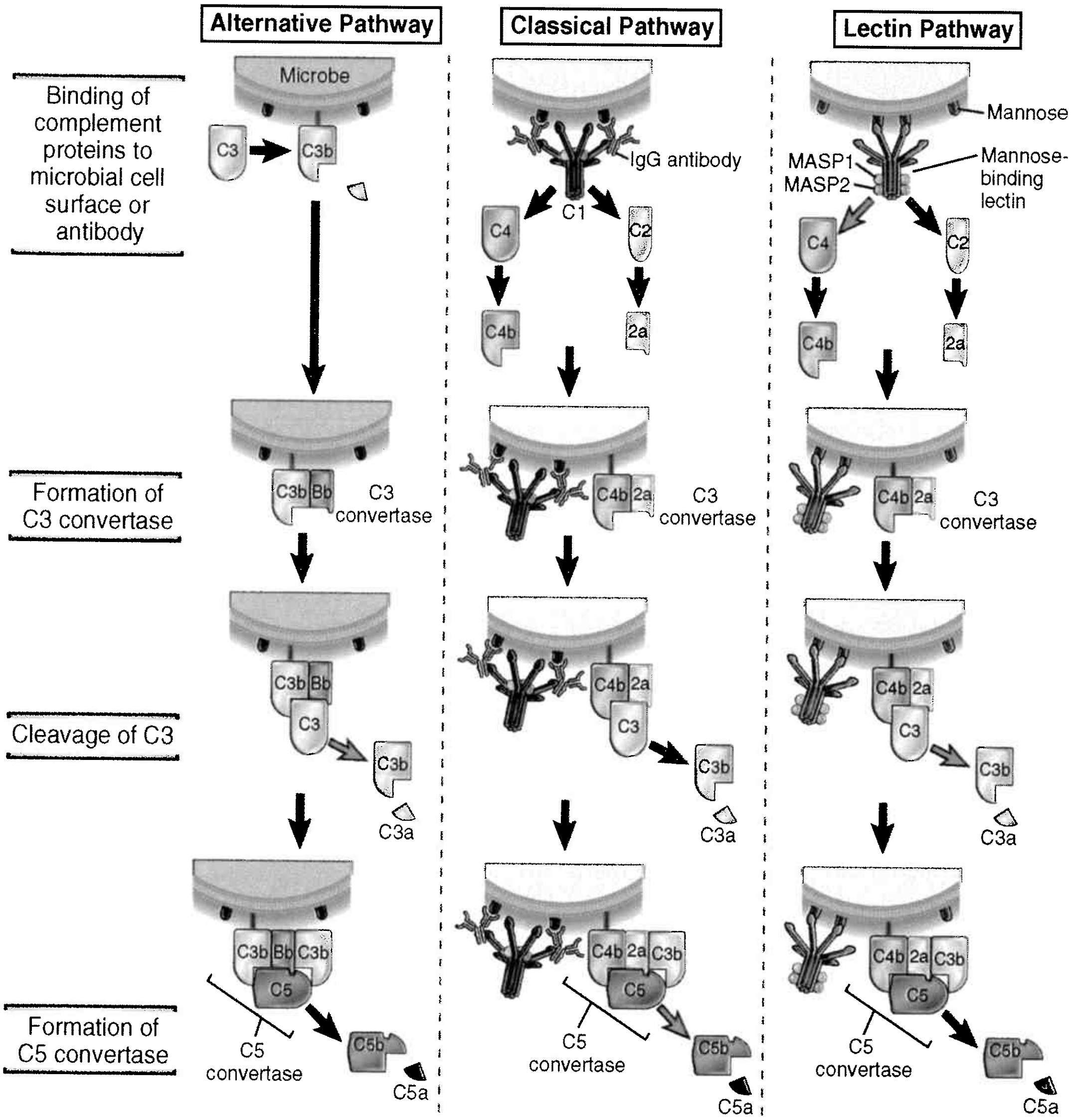
- ***سیستم کمپلمان با میکروب‌ها و آنتی‌بادی‌های متصل به میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود.*** این سازوکارها در ادامه تشریح می‌شود.
- ***فعال‌شدن کمپلمان باعث شکسته‌شدن پروتئولیتیک پروتئین‌ها برای تولید مجموعه آنزیمی با فعالیت پروتئولیزکنندگی می‌گردد.*** پروتئین‌هایی که فعالیت آنزیمی پروتئولیزکنندگی خود را با کمک عمل پروتئازهای دیگر کسب می‌کنند، زایموژن[1] یا پیش‌آنزیم نامیده می‌شود. روند فعال‌شدن پی‌درپی زایموژن‌ها، ویژگی شناخته‌شده آبشارهای[2] آنزیمی پروتئولیتیک، هم‌چنین از ویژگی‌های سیستم‌هایی مانند سیستم انعقادی و کینین می‌باشد. آبشارهای پروتئولیزکننده موجب تقویت شگرف مسیرهای مربوطه می‌گردند، زیرا هر مولکول آنزیم فعال‌شده در یک مرحله می‌تواند مولکول‌های بیش‌تری از آنزیم‌ها را در مرحله بعدی فعال کند.
- ***فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان با پیوندهای کووالان به سطح سلول‌های میکروبی، آنتی‌بادی‌های متصل به میکروب یا دیگر آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند.*** پروتئین‌های کمپلمان در حالت محلول غیرفعال بوده و یا فقط به‌صورت گذرا (برای چند ثانیه) فعال می‌باشند. با وجود این پروتئین‌های کمپلمان پس از اتصال به میکروب‌ها، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های در حال مرگ به‌طور پایداری، فعال می‌شوند. بسیاری از فرآورده‌های ناشی از شکسته‌شدن پروتئین‌های کمپلمان که از نظر زیستی فعال می‌باشند نیز به‌طور کووالان به میکروب‌ها، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌هایی که در آن کمپلمان فعال شده باشد، متصل می‌گردند. این ویژگی تضمین می‌کند که فعالیت زیست‌شناختی سیستم کمپلمان به سطح سلول‌های میکروبی و یا محل اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی محدود است و در جریان خون به وقوع نمی‌پیوندد.
- ***فعال‌شدن کمپلمان با پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ای که در سطح سلول‌های طبیعی میزبان وجود دارند و میکروب‌ها فاقد آن هستند، مهار می‌شود.*** پروتئین‌های تنظیم‌کننده، نوعی سازگاری سلول‌های طبیعی برای به حداقل رساندن آسیب سلول‌های میزبان با کمپلمان می‌باشد. در حالی که میکروب‌ها این پروتئین‌های تنظیم‌کننده را ندارند و بنابراین سیستم کمپلمان در سطوح میکروبی فعال می‌شود. اجسام آپپتوزی بدون مهارکننده‌های کمپلمان متصل به غشا است اما می‌توانند پروتئین‌های مهاری را از خون جذب خود کنند، بنابراین فعال‌شدن کمپلمان و شدت التهاب را کاهش می‌دهند.

مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان

سه مسیر اصلی فعال‌شدن کمپلمان عبارتند از مسیر کلاسیک، که با ایزوتایپ‌های خاصی از آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود: مسیر آلترناتیو[3] که بر روی سطوح سلول میکروبی و در غیاب آنتی‌بادی فعال می‌شود: مسیر لکتین[4] که با نوعی لکتین پلاسمایی که به بنیان‌های مانوز میکروب‌ها اتصال می‌یابد، فعال می‌گردد (شکل ۶-۱۳). اسامی کلاسیک و آلترناتیو به‌دلیل آن است که مسیر کلاسیک ابتدا کشف و مشخص گردید، اما از نظر تکاملی (فیلوژنی) مسیر آلترناتیو قدیمی‌تر است. اگرچه این مسیرها در نحوه شروع فعال‌شدن کمپلمان با یکدیگر اختلاف دارند، همه آن‌ها مجموعه آنزیمی را تشکیل می‌دهند که قادر به تجزیه پروتئین C3 می‌باشند. مسیرهای آلترناتیو و لکتین از سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی هستند. در حالی که مسیر کلاسیک یک سازوکاری مهم ایمنی هومورال می‌باشد.

مرحله کلیدی در روند فعال‌شدن کمپلمان، پروتئولیز پروتئین C3 برای تشکیل فرآورده‌های بیولوژیک و سپس پیوند کووالان قطعه حاصل از C3 با نام C3b به سطوح سلول‌های میکروبی و یا آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن می‌باشد (بازگشت به شکل ۶-۱۳). فعال‌شدن کمپلمان به تولید دو مجموعه پروتئولیزکننده شامل مبدل C3 که C3 را به دو قطعه

1. Zymogen
2. Cascade
3. Classical pathway
4. Lectin pathway



شکل ۶-۱۳. مراحل ابتدایی فعال شدن کمپلمان از مسیرهای آلترناتیو و کلاسیک و لکتین. مسیر آلترناتیو با اتصال C3b به سطوح فعال‌کننده‌ای مانند دیواره سلولی میکروبی فعال می‌شود و مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی آغاز می‌گردد و مسیر لکتین با اتصال نوعی لکتین پلاسمایی به میکروب‌ها فعال می‌شود. C3b که در اثر عمل مبدل C3 ایجاد شده به سطح سلول میکروبی یا آنتی‌بادی متصل گردیده و در قالب بخشی از آنزیم تجزیه‌کننده C5 (مبدل C5) قرار می‌گیرد. به‌دنبال شکسته‌شدن C5 مراحل انتهایی روند فعال شدن کمپلمان به راه می‌افتد. مراحل انتهایی هر سه مسیر مشابه است (در شکل نشان داده نشده) و کمپلمان فعال شده از هر سه مسیر کارکردهای مشابهی خواهد داشت.

پروتئولیزکننده به نام‌های C3a و C3b می‌شکند ـ و مبدل C5 که C5 را به C5a و C5b می‌شکند ـ بستگی دارد. به‌طور قراردادی، فرآورده‌های پروتئولیتیک حاصل از تجزیه آنزیمی هر یک از پروتئین‌های کمپلمان را با پسوندی از حروف کوچک انگلیسی نشان می‌دهند. حرف a به فرآورده کوچک‌تر و حرف B به فرآورده بزرگ‌تر گفته می‌شود. C3b با پیوند کووالان به سطح میکروب‌ها و یا مولکول‌های آنتی‌بادی در محل فعال‌شدن کمپلمان متصل می‌شود. مرکز همه فعالیت‌های زیست‌شناختی کمپلمان، پروتئولیز C3 است. برای نمونه فعال‌شدن کمپلمان منجر به تسهیل عمل بیگانه‌خواری می‌شود، زیرا بیگانه‌خوارها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) گیرنده‌هایی برای C3b دارند. پپتیدهای تولیدشده از پروتئولیز C3 (و پروتئین‌های دیگر کمپلمان) روند التهاب را تحریک می‌کنند. مبدل C5 پس از تولید C3b، هم‌آوری شده و در ایجاد التهاب (با تولید قطعه C5a) و تشکیل منافذ در غشاهای میکروب‌های هدف شرکت می‌کند. مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان در چگونگی ایجاد C3b با یکدیگر متفاوت هستند، اگرچه یک سلسله از واکنش‌ها پس از شکسته‌شدن C5، مشترک می‌شوند.

با این پیش‌زمینه، به جزئیات بیش‌تری از مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و لکتین پرداخته می‌شود.

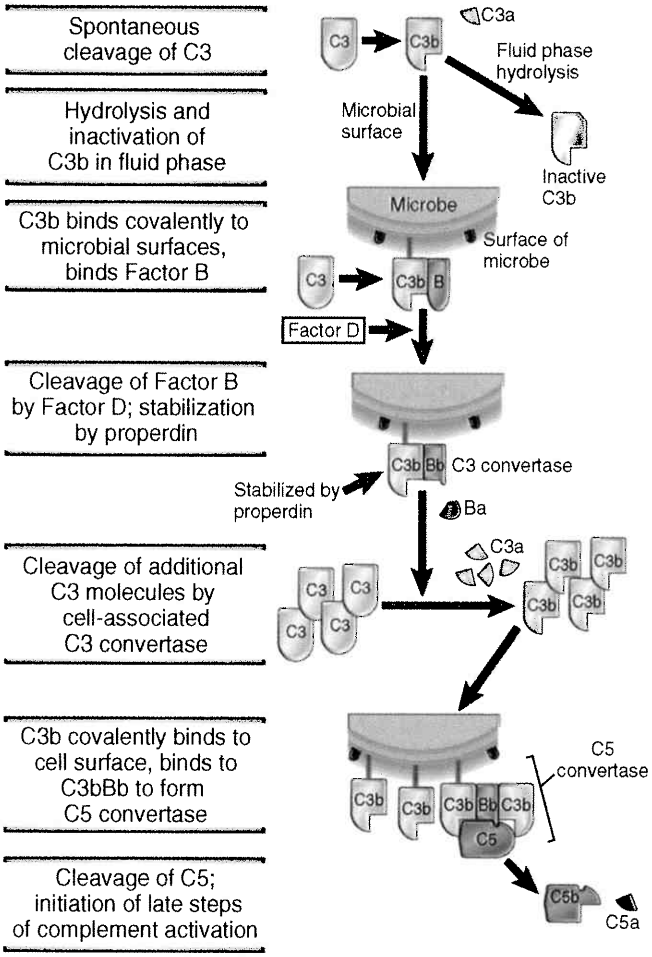
مسیر آلترناتیو

فعال شدن کمپلمان از مسیر آلترناتیو سبب تجزیه پروتئین C3 و اتصال پایدار C3b به سطح میکروب‌ها می‌شود، بدون آن که آنتی‌بادی نقشی در این فرآیند داشته باشد (شکل ۷-۱۳ و جدول ۴-۱۳). به‌طور معمول، پروتئین C3 در پلاسما با میزان اندک اما پیوسته‌ای شکسته می‌شود و طی روندی که آماده‌باش C3[1] نامیده می‌شود، قطعه C3b را ایجاد می‌کند. پروتئین C3 دارای یک پیوند فعال تیواستری است که در دمین به نسبت بزرگ به نام دمینی تیواستر قرار گرفته است. هنگامی که C3 شکسته می‌شود. پروتئین C3b دچار تغییر فضایی چشمگیری شده و در نتیجه پیوند تیواستر فعال نمایان می‌گردد (نزدیک به ۸۵ آنگستروم تغییرجهت می‌دهد) که با پیوند استری واکنش‌دهنده را که پیش‌تر پنهان بود، آشکار می‌کند. مقدار کمی از مولکول‌های C3b به‌طور کووالان با دمین تیواستری خود به سطح سلول‌ها از جمله میکروب‌ها اتصال برقرار می‌کند که با گروه‌های آمینی یا هیدروکسیل از پروتئین‌ها یا پلی‌ساکاریدی سطح سلول برای تشکیل پیوندهای آمید و یا استر واکنش می‌دهد (شکل ۸-۱۳). اگر این پیوندها شکل نگیرند، C3b در محیط مایع باقی می‌ماند، پیوند تیواستر فعال و بارزشده آن، به‌سرعت هیدرولیز و غیرفعال خواهد شد و در نتیجه، فعال‌شدن بیش‌تر کمپلمان متوقف می‌شود.

هنگامی که C3b دچار تغییرات فضایی پس از شکسته‌شدن گردید، جایگاهی برای اتصال نوعی پروتئین پلاسمایی به نام فاکتور B بر سطح C3b که اکنون به‌طور کووالان به سطح میکروب‌ها یا سلول‌های میزبان متصل است، نمایان می‌شود. فاکتور B سپس به C3b که هم‌اکنون به سطح میکروب یا سلول میزبان به‌طور کووالان کمند انداخته است، متصل می‌شود. این پروتئین (فاکتور B) با نوعی سرین پروتئاز پلاسمایی موسوم به ***فاکتور D*** شکسته می‌شود. در اثر شکسته‌شدن فاکتور B، قطعه‌ای کوچک‌تر با نام Ba که در محیط مایع رها می‌شود و قطعه‌ای بزرگ‌تر موسوم به Bb که متصل به C3b باقی می‌ماند، تولید می‌شوند. مجموعه C3bBb، مبدل C3 مسیر آلترناتیو[2] خوانده می‌شود و کارکرد آن شکستن مولکول‌های بیش‌تری از C3 می‌باشد که در نهایت نوعی چرخه تقویت‌کننده[3] ایجاد می‌شود. حتی زمانی که C3b از مسیر کلاسیک یا لکتین تشکیل می‌گردد، قادر است که مجموعه C3bBb را ایجاد نماید و این مجموعه C3 بیش‌تری را خواهد شکست. بنابراین مبدل C3 مسیر آلترناتیوی فعال‌شدن کمپلمان را در هنگامی که هر یک از مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و یا لکتین فعال‌شده باشد، تقویت خواهد کرد. به دنبال شکسته شدن C3 و اتصال C3b به سطح میکروبی، C3a نیز در محیط پیرامون آزاد می‌شود. این قطعه محلول چندین فعالیت زیستی دارد که بعدها شرح داده می‌شوند.

فعال شدن پایدار مسیر آلترناتیو به آسانی بر سطح سلول‌های میکروبی و نه بر سطح سلول‌های پستانداران روی می‌دهد. اگر مجموعه C3bBb در سطح سلول‌های پستانداران تشکیل شود، با فعالیت چندین پروتئین

1. C3 tickover
2. Alternative C3 convertase
3. Amplification sequence



شکل ۷-۱۳. مسیر آلترناتیو فعال‌سازی کمپلمان. C3 محلی در پلاسما دچار هیدرولیز خودبه‌خودی در پیوند تیواستر داخلی خود می‌گردد که منجر به شکل‌گیری آنزیم مبدل C3 در محیط مایع (در شکل نشان داده نشده) و تولید C3b می‌شود. اگر C3b در سطح میکروب‌ها تثبیت گردد به فاکتور B متصل می‌شود و آنزیم مبدل C3، C3 را برای تولید C3b بیش‌تر می‌شکند و بعضی از مولکول‌های C3b حاصله به سطح میکروب‌ها در کنار مجموعه قبلی متصل می‌گردند و مبدل C5 را به وجود می‌آورند. مبدل C5 را برای تولید C5b می‌شکنند که این واقعه آغازگر مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان است.

تنظیم‌کننده که این سلول‌ها دارند، به‌سرعت تجزیه شده و آبشار کمپلمان متوقف خواهد شد (درباره این مطلب در ادامه بحث خواهیم کرد) نبود پروتئین‌های تنظیم کننده در سطح سلول‌های میکروبی، موجب اتصال و فعال‌شدن C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو می‌گردد. افزون بر این، پروتئین دیگر مسیر آلترناتیو که پروپردین[1] نام دارد، می‌تواند در سطح میکروب‌ها به مجموعه C3bBb متصل شود و آن را پایدارتر کند، در حالی که امکان اتصال آن به سطح سلول‌های سالم میزبان وجود ندارد. پروپردین تنها تنظیم‌کننده مثبت کمپلمان شناخته شده است.

برخی از مولکول‌های C3b که C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو باعث ایجاد آن‌ها شده است. به خود مجموعه متصل می‌شوند. این امر موجب ایجاد مجموعه‌ای شامل یک بنیان Bb و دو مولکول C3b که نقش مبدل C5[2] مسیر آلترناتیو را بازی می‌کند، می‌شود. بنابراین، این مجموعه باعث شکسته‌شدن C5 و آغاز مجموعه وقایع مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان خواهد شد.

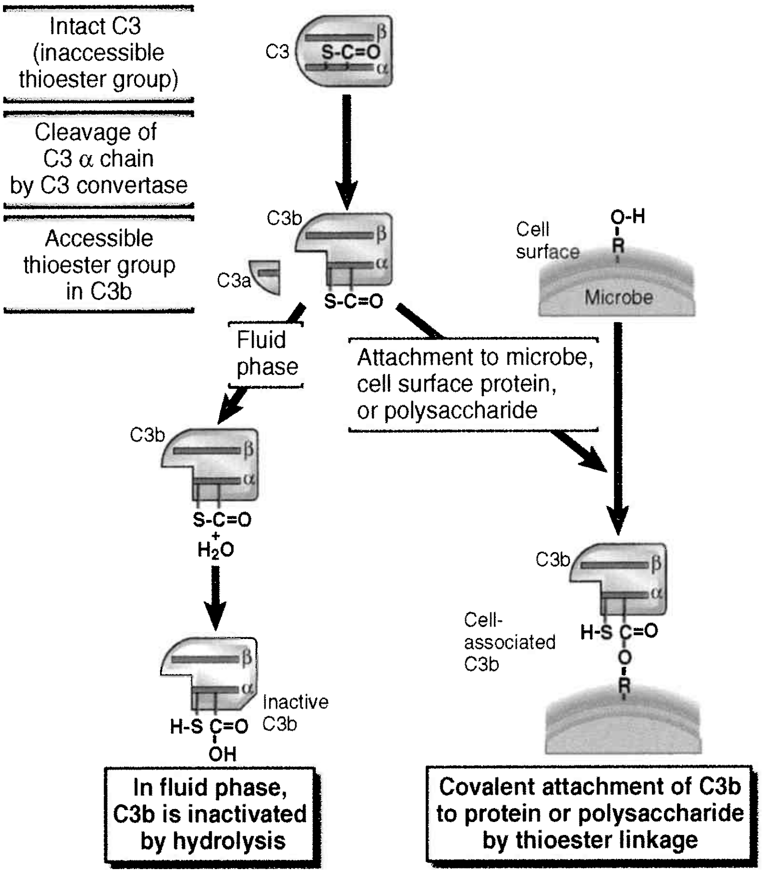
مسیر کلاسیک

مسیر کلاسیک با اتصال پروتئین C1 کمپلمان به دمین‌های C_H2 از مولکول‌های IgG یا دمین‌های C_H3 از آنتی‌بادی IgM که متصل به آنتی‌ژن می‌باشند، آغاز می‌شود (شکل ۹-۱۳ و جدول ۵-۱۳). در میان

1. Properdin
2. C5 convertase

جدول ۴-۱۳. پروتئین‌های مسیر آلترناتیو کمپلمان

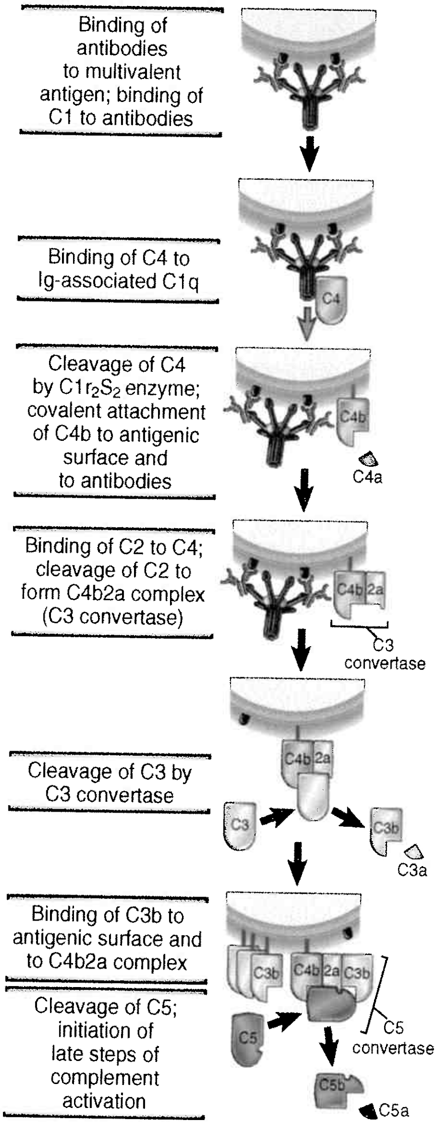
پروتئین	ساختار	غلظت سرمی (µg/mL)	عملکرد
C3	(۱۸۵ کیلودالتون) زیرواحد آلفا، کیلودالتون ۱۱۰ و زیرواحد بتا، کیلودالتون ۷۵ است	۱۲۰۰-۱۰۰۰	C3b به سطح میکروب متصل می‌شود و در آنجا نقش اپسونین را دارد. هم‌چنین جزئی از آنزیم مبدل C3 و C5 می‌باشد. C3a محرک التهاب است (آنافیلاتوکسین)
عامل B	مونومر ۹۳کیلودالتونی	۲۰۰	Bb سرین پروتئاز است و آنزیم فعال مبدل‌های C3 و C5 است
عامل D	مونومر ۲۵کیلودالتونی	۱-۲	سرین پروتئاز پلاسمایی، عامل B را در اتصال به C3b می‌شکند
پروپردین	از حداکثر چهار زیرواحد kD ۵۶ تشکیل شده است	۲۵	مبدل C3 (C3bBb) را بر سطوح میکروبی تثبیت می‌کند



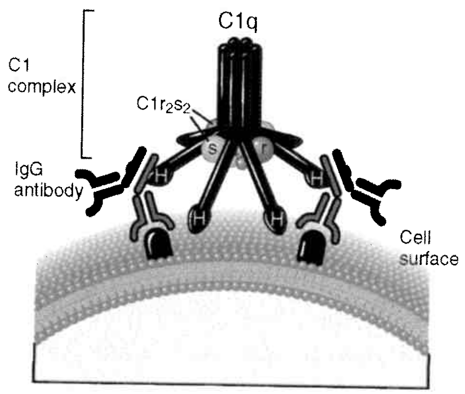
شکل ۸-۱۳. پیوندهای تیواستر داخلی مولکول‌های C3. شکل، شمایی از گروه‌هایی تیواستر داخلی مولکول C3 نقش آنها در تشکیل پیوندهای کووالانی با مولکول‌های دیگر را نشان می‌دهد. شکستن پروتئولیتیک زنجیره آلفا از C3، آن را به شکل ناپایداری تبدیل می‌کند که در آن پیوندهای تیواستر داخلی در معرض حمله گروه‌های نوکلئوفیلی از قبیل اتم‌های اکسیژن یا نیتروژن قرار می‌گیرند: در نتیجه اتصال‌های کووالانی با پروتئین‌ها یا کربوهیدرات‌های سطوح سلولی شکل می‌گیرد. ساختار C4 مشابه C3 بوده و دارای گروه تیواستر یکسان می‌باشند.

زیرکلاس‌های مختلف IgG، آنتی‌بادی‌های IgG1 و IgG3 (در انسان) در فعال‌سازی کمپلمان کارآمدتر از دیگر زیر کلاس‌های آن می‌باشند. C1 مجموعه پروتئینی چندواحدی بزرگی است که از زیرواحدهای C1q، C1s و C1r تشکیل شده است. C1q به آنتی‌بادی متصل می‌شود در حالی که مولکول‌های C1s و C1r نقش پروتئازی دارند. زیرواحد C1q از شش زنجیره ساخته شده است که چترمانند می‌باشد. هر یک از این رشته‌ها از یک سر کروی که با بازوی شبه کلاژنی به تنه مرکزی متصل می‌باشند، تشکیل شده‌اند (شکل ۱۰-۱۳). کار این مولکول هگزامر شناسایی و اتصال اختصاصی به نواحی Fc از زنجیره سنگین μ و برخی از زنجیره‌های سنگین γ می‌باشد.

تنها آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن و نه آنتی‌بادی‌های آزاد در حال گردش، می‌توانند مسیر فعال‌شدن کلاسیک کمپلمان را آغاز کنند (شکل ۱۱-۱۳). دلیل این امر آن است که، هر مولکول C1q باید حداقل به دو زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین متصل شده تا فعال شود و هر کدام از نواحی Fc مربوط به



شکل ۹-۱۳. مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان. مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که مسیر کلاسیک را فعال می‌نمایند احتمال دارد محلول بوده در سطح سلول‌ها تثبیت شده باشد (همچنان‌که نشان داده شد) و با این که روی بستر (ماتریکس) خارج سلولی رسوب کرده باشند. مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن آغاز می‌شود و به تولید مبدل‌های C3 و C5 می‌انجامد که متصل به سطح سلول یعنی جایی که آنتی‌بادی تثبیت شده است، باقی می‌ماند. مبدل C5، C5 را برای آغاز مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان می‌شکند.



شکل ۱۰-۱۳. ساختار C1. C1q از شش زیرواحد مشابه که برای شکل دادن یک هسته مرکزی و بازوهای متقارن سازمان‌دهی شده‌اند، تشکیل گردیده است. سرهای کروی در انتهای هر بازو که با H نشان داده شده‌اند. محل‌های اتصال به آنتی‌بادی هستند. C1r و C1s یک تترامر، مرکب از دو مولکول C1r و دو مولکول C1s را تشکیل می‌دهند. انتهای C1r و C1s حاوی دمین‌های کاتالیتیک این پروتئین‌ها می‌باشند. تترامر $C1r_2s_2$ به دور بازوهای C1q می‌پیچد و نواحی کاتالیتیک دمین‌های C1r و C1s را کنار هم قرار می‌دهد.

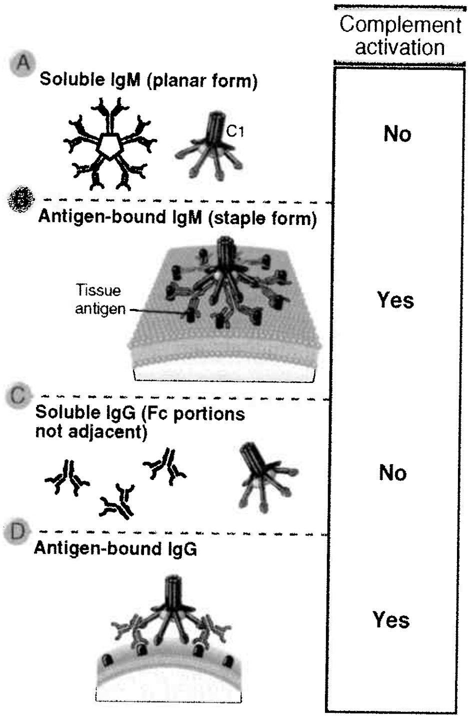
جدول ۵-۱۳. پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
$C1(C1qr_2s_2)$	۷۵۰کیلودالتون		مسیرکلاسیک را آغاز می‌کند
C1q	۴۶۰کیلودالتون مولکول ۶ واحدی مرکب از سه جفت زنجیره (۲۲، ۲۳ و ۲۴kD)	۱۵۰-۷۵	به قسمت Fc آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن متصل شده، به سلول‌های آپوپتوز شده و به سطوح کاتیونیک متصل می‌شود
C1r	۸۵کیلودالتون، دو زنجیره‌ای	۵۰	سرین پروتئاز، C1s را می‌شکند تا آن را به یک پروتئاز فعال تبدیل کند
C1s	۸۵کیلودالتون، دو زنجیره‌ای	۵۰	سرین پروتئاز، C2 و C4 را می‌شکند
C4	۲۱۰کیلودالتون، مرکب از سه زنجیره ۷۵ و ۹۷ و ۳۳کیلودالتونی	۶۰۰-۳۰۰	C4b به‌صورت کووالانسی به سطح سلول یا میکروب متصل می‌شود، جایی که آنتی‌بادی متصل شده و کمپلمان فعال گردیده است.
C2	۱۰۲کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۲۰	C2C4b متصل می‌شود تا به C1s شکسته شود C4a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C3	جدول ۵-۱۳ را ببینید		

ایمونوگلوبولین‌ها فقط یک ناحیه اتصالی به C1q را دارند. بنابراین دو یا چند ناحیه Fc باید در سترس C1 قرار گیرند تا فعال‌شدن مسیر کلاسیک را آغاز نمایند. به‌دلیل آن‌که هر مولکول ایمونوگلوبولین IgG فقط یک ناحیه Fc دارد، بنابراین برای آن‌که C1q بتواند پیوندهای مناسب ایجاد کند، بایستی چندین مولکول IgG در کنار هم قرار گیرند و این امر فقط زمانی میسر می‌شود که مولکول‌های IgG به مولکول آنتی‌ژنی چندظرفیتی متصل شوند. هر چند IgM آزاد (گردشی) مولکولی پنتامر است، با وجود این IgM گردشی قادر به فعال‌سازی C1q نیست. زیرا C1q به نواحی Fc از IgM آزاد که به شکل مسطح می‌باشد، دسترسی ندارد. اتصال IgM به آنتی‌ژن باعث تغییر فضایی آن گردیده و جایگاه‌های اتصال به C1q در نواحی Fc نمایان می‌شوند. هر مولکول IgM به‌دلیل ساختار پنتامری خود قادر است به دو مولکول C1q متصل شود و این دلیلی است که IgM به IgG آنتی‌بادی کارآمدتری برای اتصال به کمپلمان (هم‌چنین این روند به نام **تثبیت کمپلمان**[1] نیز خوانده می‌شود) می‌باشد.

مولکول‌های C1r و C1s سرین استرازهایی می‌باشند که با قرار گرفتن دو مولکول C1r در کنار دو مولکول C1s، مولکول ترامری را تشکیل داده و فعالیت خود را انجام می‌دهند. پیوند دو یا بیشتر از دو سر کروی C1q به نواحی Fc مولکول‌های IgG یا IgM، باعث فعال‌شدن آنزیم C1r می‌شود که C1s را شکسته و فعال می‌نماید (بازگشت به شکل ۹-۱۳). C1s فعال شده، پروتئین بعدی در آبشار کمپلمان، یعنی C4 را می‌شکنند. در اثر این امر C4b تشکیل می‌شود (قطعه کوچک‌تر یعنی C4a در محیط مایع منتشر می‌شد که فعالیت‌های زیستی آن در ادامه بحث خواهد شد). C4 مشابه C3 دارای پیوند تیواستر داخلی می‌باشد. این پیوند نیز اتصال آمیدی یا استری کووالان با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و یا با سطح سلولی که آنتی‌بادی به آن متصل می‌باشد، برقرار می‌کند. اتصال C4b سبب می‌شود که فعالیت کمپلمان از مسیر کلاسیک فقط بر روی سطح سلول هدف یا مجموعه ایمنی متمرکز شود. در ادامه فعال‌سازی، پروتئین بعدی کمپلمان یعنی C2 به C4b سطح سلول متصل می‌شود و با عمل آنزیمی C1s به قطعه C2b محلول با عمل ناشناخته و قطعه بزرگ‌تر C2a شکسته می‌شود. قطعه C2a در کنار C4b بر سطح سلول باقی می‌ماند (شایان توجه این‌که نام‌گذاری قطعات C2 که به‌تازگی پذیرفته شده است از دیگر پروتئین‌های کمپلمان

1. Complement fixation



شکل ۱۱-۱۳. اتصال C1 به نواحی Fc از آنتی‌بادی‌های IgM و IgG. C1 باید به دو یا بیش‌تر از نواحی Fc متصل گردد تا آبشار کمپلمان آغاز شود. نواحی Fc از آنتی‌بادی IgM پنتامری محلول برای C1 قابل دسترس نیستند (A). بعد از آن که IgM به آنتی‌ژن‌های متصل به سطح متصل شد، دچار تغییر شکل گردیده و به C1 اجازه اتصال و فعال‌شدن می‌دهد (B). مولکول‌های IgG محلول C1 را فعال نخواهند کرد، چون هر مولکول IgG فقط یک ناحیه Fc دارد (C) اما پس از اتصال به آنتی‌ژن‌های سطح سلول، بخش‌های Fc از IgG های مجاور می‌توانند به C1 متصل و آن را فعال کنند (D).

متفاوت است زیرا قطعه متصل به C4b را قطعه a، قطعه آزادشده در محیط مایع را b می‌نامند. به این دلیل برای پروتئین C2 قطعه متصل شده، قطعه بزرگ‌تر [C2a] است). بنابراین مجموعه C4b2a، C3 کانورتاز مسیر کلاسیک خوانده می‌شود و توانایی لازم برای اتصال و شکستن آنزیمی C3 را دارد. اتصال این مجموعه آنزیمی به C3 با کمک قسمت C4b انجام می‌شود و C2a آن را برای پروتئولیز آماده می‌کند. پروتئولیز C3 باعث می‌شود که قطعه کوچکی از آن با نام C3a و قطعه بزرگ‌تری با نام C3b ایجاد شود. مولکول C3b یا هیدرولیز می‌شود و یا با سطوح میکروبی و یا آنتی‌بادی در محل فعال‌شدن کمپلمان پیوند کووالان برقرار می‌کند. به محض آنکه C3b ایجاد شد، قادر است به فاکتور B اتصال یابد و تعداد بیش‌تری C3 کانورتاز از طریق مسیر آلترناتیو تولید کند. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، برآیند اثر چند آنزیم متعدد و تقویت اثر آن‌ها سبب می‌شود که مولکول C3 کانورتاز باعث تشکیل صدها و یا هزاران مولکول C3b در سطح سلول فعال‌کننده کمپلمان شود. مراحل کلیدی اولیه در مسیر کلاسیک و آلترناتیو شبیه به هم می‌باشند: مولکول C3 در مسیر آلترناتیو همسان (هومولوگ) C4 در مسیر کلاسیک و فاکتور (B) همسان C می‌باشد.

برخی از مولکول‌های C3b حاصل از C3 کانورتاز مسیر کلاسیک به این مبدل آنزیمی متصل می‌شوند (همانند مسیر آلترناتیو) و مجموعه C4b2a3b را تشکیل می‌دهند. این مجموعه نقش C5 کانورتاز مسیر کلاسیک را دارد که C5 را شکسته و مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان را راه‌اندازی می‌کند.

در ارتباط با عفونت‌های پنوموکوکی نوع غیرمعمولی از مسیر کلاسیک مستقل از آنتی‌بادی اما وابسته به C1 که با اتصال لکتین به کربوهیدرات‌های سطح میکروب فعال می‌شود، توصیف شده است. ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای طحال نوعی لکتین نوع C سطح سلولی به نام SIGN-R1 بارز می‌کنند. SIGN-R1 قادر است پلی‌ساکارید پنوموکوکی را شناسایی نموده و هم‌چنین به C1q نیز متصل شود. اتصال باکتری‌های چندظرفیتی یا پلی‌ساکاریدها به SIGN-R1 موجب فعال‌شدن مسیر کلاسیک می‌گردد. این امر موجب پوشیده‌شدن پلی‌ساکارید پنوموکوکی با C3b می‌شود. این، نمونه‌ای از نوعی لکتین سطح سلولی است که میانجی فعال‌شدن مسیر کلاسیک بدون نیاز به آنتی‌بادی می‌شود.

مسیر لکتین

فعال شدن کمپلمان از مسیر لکتین در غیاب آنتی‌بادی و

جدول ۶-۱۳. پروتئین‌های مسیر لکتین کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی (μg/mL)	عملکرد
لکتین متصل شونده به مانوز	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۲ کیلو دالتون که به فرم دو تائی یا شش تائی از این مارپیچ سه تائی وجود دارد	۸-۱	آگلوتینین، اپسونین، لکتین فعال‌کننده کمپلمان
فیکولین M (فیکولین ۱)	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۴ کیلو دالتون که به فرم چهار مارپیچ سه تائی می‌باشد	شناسایی نشده	آگلوتینین، اپسونین، پروتئین فعال‌کننده کمپلمان
فیکولین L (فیکولین ۲)	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۴ کیلو دالتون که به فرم چهار مارپیچ سه تائی می‌باشد	۷-۱	آگلوتینین، اپسونین، پروتئین پلاسمایی فعال‌کننده کمپلمان
فیکولین H (فیکولین ۳)	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۴ کیلو دالتون که به فرم چهار مارپیچ سه تائی می‌باشد	۸۳-۶	آگلوتینین، اپسونین، پروتئین پلاسمائی فعال‌کننده کمپلمان
MASP1	۹۰ کیلو دالتون دو زنجیره شبیه هم (هومودایمر)، با $C1_s$، $C1_r$ مشابه است	۱۳*-۲	با MASP2 و کالکتین‌ها یا فیکولین‌ها کمپلکس تشکیل داده و MASP3 را فعال می‌کند.
MASP2	۱۱۰ کیلو دالتون دو زنجیره شبیه هم (هومودایمر)، با $C1_s$، $C1_r$ مشابه است	۱۳-۲	با لکتین‌ها به‌خصوص فیکولین ۳ کمپلکس تشکیل می‌دهد
MASP3	۷۶ کیلو دالتون دو زنجیره شبیه هم، با $C1_s$، $C1_r$ مشابه است	۱/۰-۰/۰۲	با کالکتین‌ها یا فیکولین‌ها، و MASP1 همراه است و C4 را می‌شکند

غلظت‌ها ممکن است تحت تأثیر واکنش‌های اتصال متقاطع آنتی‌بادی‌ها با MASP3 قرار گیرد. غلظت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی به‌دست آمده‌اند. بیش‌تر این پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشند به‌جز فیکولین M که از ماکروفاژهای فعال‌شده ترشح می‌شود.

با اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های گردشی نظیر لکتین متصل‌شونده به مانوز (یا مانان) پلاسمایی (MBL)[1] یا فیکولین‌ها، تحریک می‌شود

(جدول ۶-۱۳). این لکتین‌های محلول، پروتئین‌های شبه کلاژنی بوده و از نظر ساختاری شبیه C1q می‌باشند (بازگشت به شکل ۱۰-۴). MBL، لیکولین L و فیکولین H، پروتئین‌های پلاسمایی بوه در حالی که فیکولین M، به‌طور عمده از ماکروفاژهای فعال‌شده، در بافت‌ها ترشح می‌شود. MBL عضو خانواده کالکتین‌ها بوده و دارای دمین شبه کلاژنی در ناحیه پایانه آمینی و دمین شناسایی کربوهیدرات در پایانه کربوکسی می‌باشد. فیکولین‌ها دارای ساختاری مشابه با یک دمین شبه کلاژنی در پایانه آمینی و دمین شبه‌فیبرینوژن در پایانه کربوکسی می‌باشند. دمین شبه کلاژن باعث تجمع ساختارهای مارپیچ سه‌تایی و شکل‌گیری الیگومرهای بزرگ‌تر می‌شوند. MBL به بنیان‌های مانوز موجود در پلی‌ساکاریدها متصل می‌شود. دمین شبه‌فیبرینوژن در فیکولین‌ها به گلیکان‌های حاوی N ـ استیل گلوکز آمین متصل می‌شوند. MBL و فیکولین‌ها هم‌چنین به سرین پروتئازهای مرتبط با MBL[2] (MASPs) مانند MASP1، MASP2 و MASP3 متصل می‌شود (بازگشت به جدول ۶-۱۳). پروتئین‌های MASP از نظر ساختاری مشابه با پروتئازهای C1r و C1s بوده و با کارکردی مشابه منجر به تجربه C4 و C2 و فعال‌شدن مسیر کمپلمان می‌شوند. اولیگومرهای رده‌های بالاتر MBL به MASP1 و MASP2 متصل می‌شود. اگرچه مجموعه

MASP1 و MASP2 متصل می‌شود. اگرچه مجموعه

1. Mannose Binding Lectin
2. MBL Associated Serine Protease

جدول ۷-۱۳. پروتئین‌های مراحل نهایی فعال‌شدن کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
C5	۱۹۰کیلودالتون مرکب از دو زنجیره ۱۱۵ و ۷۵کیلودالتونی	۸۰	C5a هم‌آوری متوالی اجزای مجموعه حمله به غشا را آغاز می‌کند C5a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C6	۱۱۰کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۴۵	جزئی از MAC به C5b متصل می‌شود و گیرنده C7 است
C7	۱۰۰کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۹۰	جزئی از MAC به C5b,6 متصل می‌شود و در غشاهای لیپیدی فرو می‌رود
C8	۱۵۵کیلودالتون، مرکب از سه زنجیره ۶۴ و ۶۴ و ۲۲کیلودالتون	۶۰	جزئی از MAC به C5b,6,7 متصل می‌شود و اتصال بر پلیمریزه شدن C9 را آغاز می‌کند
C9	۷۹کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۶۰	جزئی از MAC به C5b,6,7,8 متصل می‌شود و برای ایجاد سوراخ‌هایی در غشا پلیمریزه می‌شود

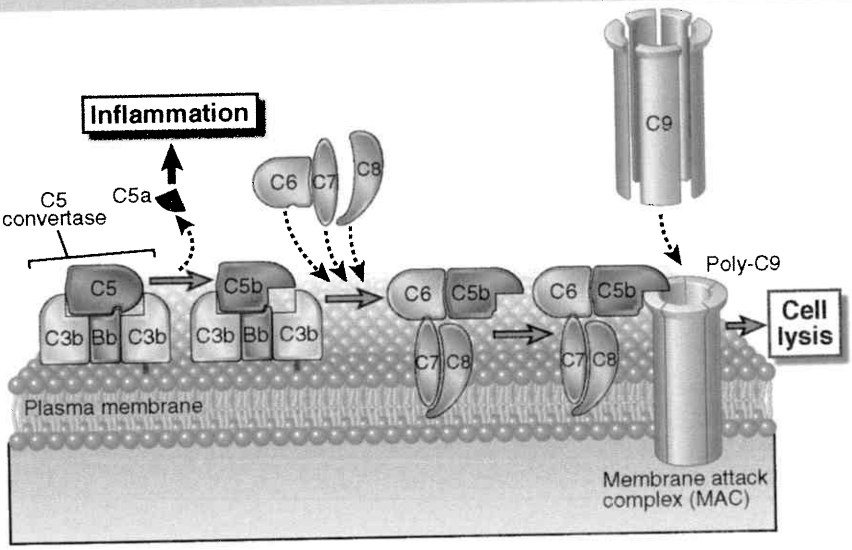
MASP3/MASP2 نیز مشاهده شده است. MASP1 (یا MASP3) با MASP2 مجموعه تترامری شبیه به آن‌چه که با C1r و C1s شکل می‌گیرد، ایجاد می‌کنند. MASP2، C2 و C4 را می‌شکند. رویدادهای بعدی در این مسیر با مسیر کلاسیک یکسان است.

مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان

C5 کانورتاز مسیر کلاسیک، آلترناتیو و یا لکتین، موجب راه‌اندازی اجزای نهایی سیستم کمپلمان می‌شود که سرانجام منجر به تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) با خاصیت تخریب سلولی می‌گردد (جدول ۷-۱۳ و شکل ۱۲-۱۳). C5 کانورتاز، C5 را به دو قطعه می‌شکند. قطعه کوچک‌تر که در محیط مایع منتشر می‌شود و قطعه دو زنجیره‌ای بزرگ‌تر C5b که بر سطح سلول رسوب می‌کند. قطعه C5a پیامدهای زیستی قوی بر سلول‌های مختلف بدن دارد که در ادامه همین فصل بیان خواهند شد. اجزای باقی‌مانده آبشار کمپلمان C6، C7، C8 و C9 از نظر ساختاری پروتئین‌هایی هستند که فعالیت آنزیمی ندارند. C5b به‌طور گذرا به‌صورتی تبدیل می‌شود که بتواند در روند آبشار کمپلمان به پروتئین‌های بعدی C6 و C7 متصل گردد. بخش C7 از مجموعه C5b67 ویژگی هیدروفوب (آب‌گریز) دارد و وارد غشای دو لایه‌ای لیپیدی می‌شود و در آن‌جا به‌صورت گیرنده‌ای با میل پیوندی زیادی برای مولکول C8 عمل می‌نماید. پروتئین C8 مولکولی سه واحدی است که از سه زنجیره تشکیل شده است که یک زنیره به مجموعه C6b67 متصل گردیده و تشکیل هترودایمر کووالان با زنجیره دوم می‌دهد و زنجیره سوم وارد غشای دولایه‌ای پپتیدی می‌شود. این مجموعه پایدار C5b678 (C5b-8) وارد غشا شده است. توانایی محدودی برای لیز سلولی دارد. مجموعه فعال حمله به غشا (MAC) پس از اتصال C9، یعنی آخرین بخش از آبشار کمپلمان به مجموعه C5b-8 تشکیل می‌شود. C9 نوعی پروتئین سرمی است که در محل اتصال C5b-8 به غشا، پلیمریزه می‌شود و منافذی را در غشای پلاسمایی ایجاد می‌کند. قطر این منافذ حدود ۱۰۰ آنگستروم است و کانال‌هایی را برای عبور آزاد آب و یون‌ها تشکیل می‌دهند. ورود آب باعث تورم اسمزی و پارگی سلول‌هایی که مجموعه حمله به غشا در سطح آن‌ها رسوب کرده، خواهد شد. منافذی که با پلیمریزه شدن C9 به‌وجود می‌آیند، شبیه منافذی هستند که پرفورین ایجاد می‌کند. پرفورین پروتئینی است که در گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) و سلول‌های NK وجود دارد (بازگشت به فصل ۱۱). C9 از لحاظ ساختاری شبیه پرفورین می‌باشد.

گیرنده‌های پروتئین‌های کمپلمان

بسیاری از فعالیت‌های زیستی سیستم کمپلمان با اتصال قطعات کمپلمان به گیرنده‌های غشایی موجود در سطح سلول‌های مختلف به‌وجود می‌آیند. شناخته‌شده‌ترین



شکل ۱۲-۱۳. مراحل نهایی فعال‌شدن کمپلمان و شکل‌گیری مجموعه حمله به غشا (MAC). نمای شماتیکی از وقایع سطح سلول که به شکل‌گیری مجموعه حمله به غشا (MAC) منتهی می‌شود، نشان داده شده است. C5 کانورتاز سطح سلول C5 را می‌شکند و C5b تولید می‌شود که به آنزیم کانورتاز متصل می‌گردد. سپس C6 و C7 به‌طور متوالی متصل گردیده و مجموعه C5b67 وارد لیپید دولایه‌ای غشای پلاسمایی می‌شود. در این شرایط C8 متصل شده و به‌دنبال آن بیش از ۱۵ مولکول C9 برای ایجاد MAC و در نتیجه منافذی در غشا، پلیمریزه می‌گردند. C5a حاصل از پروتئولیز C5 سبب تحریک روند التهاب می‌شود.

ویژگی این گیرنده‌ها، اختصاصی بودن آن‌ها برای اجزای حاصل از تجزیه C3 می‌باشد که در ادامه تشریح می‌شوند (جدول ۸-۱۳). دیگر گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های C3a، C4a و C5a هستند که واکنش‌های التهابی را برمی‌انگیزند و برخی نیز فعالیت کمپلمان را تنظیم می‌کنند.

- ***گیرنده کمپلمان[1] نوع یک CR1 یا CD35، به‌طور عمده برای تقویت بلع ذرات پوسیده با C3b و C4b و پاک‌سازی مجموعه ایمنی از گردش خون عمل می‌کند.*** CR1 گیرنده‌ای با میل پیوندی زیاد برای C3b و C4b می‌باشد. این گیرنده اغلب در سطح سلول‌های مشتق از مغز استخوان مانند اریتروسیت‌ها، نوتروفیل‌ها مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و نیز لنفوسیت T و B بروز می‌یابد. هم‌چنین آن را می‌تواند در سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی در فولیکول‌های اعضای لنفوئید نیز یافت کرد. بیگانه‌خوارها با این گیرنده‌ها به ذرات اپسونیزه شده با C3b یا C4b متصل می‌شوند و آن‌ها را به درون خود می‌کشند. اتصال ذرات پوشیده‌شده با C3b یا C4b به گیرنده CR1 موجب فرستادن پیام‌هایی می‌شود که سازوکارهای بیگانه‌خواری لکوسیت‌ها را فعال می‌کنند. این امر به‌ویژه هنگامی که گیرنده Fc نیز به‌طور هم‌زمان به ذرات پوشیده‌شده با آنتی‌بادی متصل می‌شود، مشخص است. CR1 غشای گلبول‌های قرمز با اتصال به C3b و C4b، به مجموعه ایمنی گردشی متصل می‌شود و آن‌ها را به کبد و طحال حمل می‌کند (به این فرآیند چسبندگی ایمنی[2] نیز می‌گویند، مترجم). در کبد و طحال بیگانه‌خوارها مجموعه ایمنی را از سطح گلبول‌های قرمز پاک‌سازی کرده و گلبول‌های قرمز به گردش خون باز می‌گردند. هم‌چنین CR1 تنظیم‌کننده مسیرهای فعال‌سازی کمپلمان نیز می‌باشد (در بخش بعدی پی‌گیری می‌شود).

1. Complement receptor
2. Immune adherence

جدول ۸-۱۳. گیرنده‌های قطعات C3

گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی	عملکرد
نوع یک گیرنده کمپلمان (CR1,CD35)	۲۵۰-۱۶۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	C3b > C4b > iC3b	بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های B و T، گلبول‌های قرمز، ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک فولیکولی	بیگانه‌خواری، پاکسازی مجموعه‌های ایمنی، جداسازی مجموعه مبدل C3 را تسریع می‌کند زیرا این مولکول نقش عامل کمکی برای شکستن C3b و C4b
(CR2,CD21)	۱۴۵ کیلودالتون با چندین CCPR	C3d, C3dg > iCeb	لنفوسیت‌های سلول B دندریتیک فولیکولی، اپی‌تلیوم بینی - حلقی	گیرنده کمکی برای فعال‌سازی لنفوسیت B به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها در مراکز زایا، گیرنده برای EBV
نوع سوم گیرنده کمپلمان (CR3, Mac-1, CD11bCD18)	اینتگرین، با زنجیره آلفای ۱۶۵ کیلودالتونی و زنجیره بتای ۹۵کیلودالتونی	iC3b,ICAM-1؛ هم‌چنین به میکروب‌ها متصل می‌شود	بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی	بیگانه‌خواری، اتصال لکوسیت به اندوتلیوم (از طریق ICAM-1)
نوع چهارم گیرنده کمپلمان (CR4,p150,95, CD11cCD18)	اینتگرین، با زنجیره آلفای ۱۵۰ کیلودالتونی و زنجیره بتای ۹۵کیلودالتونی	iC3b	بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی	بیگانه‌خواری، چسبندگی سلولی

اختصارات: CCPR= الگوی تکرارشونده در پروتئین کنترلی کمپلمان؛ EBV= ویروس اپشتین‌بار؛ FDC= سلول دندریتیک فولیکولی؛ ICAM-1= مولکول چسبان بین سلولی - یک

- ***گیرنده کمپلمان نوع دو (CR2 یا CD21) پاسخ‌های ایمنی هومورال را با افزایش فعال‌سازی سلول‌های B با آنتی‌ژن و با تشدید به دام‌اندازی مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی، برمی‌انگیزد.*** CR2 در سطح لنفوسیت‌های B، سلول‌های دندریتیک فولیکولی و برخی از سلول‌های اپی‌تلیال حضور دارد. این گیرنده به‌طور اختصاصی به فرآورده‌های حاصل از تجزیه C3b با اثر آنزیمی فاکتور I، شامل C3d، C3dg و iC3b (منظور از i یعنی غیرفعال) متصل می‌گردد. مولکول‌های CR2 در سطح سلول‌های B بخشی از مجموعه سه مولکولی است که دو مولکول دیگر CD19 و مولکول هدف ضدتکثیری آنتی‌بادی نوع یک (TAPA-1 یا CD81) بوده که به‌طور کووالان به هم متصل می‌باشند. این مجموعه پیام‌هایی به سلول‌های B ارسال می‌کند که پاسخ‌های سلول‌های B را به آنتی‌ژن تقویت می‌نمایند (بازگشت به شکل ۲۰-۷). گیرنده‌های نوع دو کمپلمان در سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی نوع دو کمپلمان در سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی در مراکز زایا، مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی پوشیده شده با iC3b و C3dg را به دام می‌اندازند. کارکرد CR2 در فعال‌کردن سلول B در ادامه کتاب تشریح خواهد شد.

  CR2 در انسان گیرنده ویروس اپشتین‌بار (EBV) است. ویروس اپشتین‌بار از انواع ویروس‌های هرپسی است که به بیماری مونونوکلئوز عفونی را ایجاد کرده و نیز با چندین تومور بدخیم در انسان در ارتباط می‌باشد. EBV سلول‌های B را آلوده ساخته و احتمال دارد که در سراسر عمر در آن‌ها نهفته باقی بماند.
- گیرنده کمپلمان نوع سه که با نام Mac-1 (CR3 یا CD11bCD18) نیز خوانده می‌شود. نوعی اینتگرین بوده و گیرنده قطعه iC3b حاصل از تجزیه C3b می‌باشد. Mac-1 بر روی سلول‌های مختلف از جمله

نوتروفیل‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ماست‌سل‌ها و سلول‌های NK وجود دارد. این گیرنده یکی از اعضای گیرنده‌های سطحی سلول از خانواده اینتگرین می‌باشد (بازگشت به فصل ۳)، که از یک زنجیره آلفا (CD11b) و یک زنجیره بتا (CD18) که به‌صورت غیرکووالان به یکدیگر اتصال یافته‌اند، تشکیل شده است. زنجیره‌های بتا مشابه زنجیره بتای موجود در دو مولکول اینتگرین دیگر با نام‌های آنتی‌ژن وابسته به کارکرد لکوسیت (LFA-1) و p150,95 می‌باشد. مولکول‌های Mac-1 سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها بیگانه‌خواری میکروب‌های اپسونیزه شده با iC3b را افزایش می‌دهد. افزون بر این، Mac-1 به‌طور مستقیم باکتری‌ها را برای بیگانه‌خواری از طریق برخی از مولکول‌های میکروبی ناشناخته، شناسایی می‌کند (بازگشت به فصل ۴). مولکول Mac-1 به غشای سلول‌های اندوتلیوم متصل می‌شود و قدرت اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم را حتی بدون فعال‌شدن کمپلمان، تقویت می‌کند. این اتصال موجب فراخوانی لکوسیت‌ها به محل عفونت و آسیب بافتی می‌شود (بازگشت به فصل ۳).

- ***گیرنده کمپلمان نوع چهار (CR4 یا p150 و 95 یا CD11c/CD18) یکی دیگر از انواع اینتگرین‌ها می‌باشد که از یک زنجیره α متفاوت (CD11c) و یک زنجیره β مشابه Mac-1 تشکیل شده است.*** این گیرنده به iC3b متصل می‌شود و احتمال دارد فعالیتی شبیه به Mac-1 داشته باشد. زنجیره CD11c به مقدار فراوان در سطح سلول‌های دندریتیک بروز یافته و از آن می‌توان به‌عنوان شاخص برای شناسایی این سلول‌ها استفاده کرد.
- ***گیرنده کمپلمان خانواده ایمونوگلوبولین (CRIg) در سطح ماکروفاژهای کبد موسوم به سلول‌های کوپفر، بارز می‌شود.*** CRIg نوعی پروتئین غشایی با نواحی‌سلولی است که این نواحی از دمین‌های ایمونوگلوبولین ساخته شده‌اند. این گیرنده به قطعات C3b و iC3b اتصال یافته و در پاک‌سازی باکتری‌های اپسونیزه شده و دیگر عوامل بیماری‌زای خونی نقش دارد.

تنظیم فعال‌شدن کمپلمان

برای جلوگیری از فعال‌شدن کمپلمان در سطح سلول‌های طبیعی میزبان و هم‌چنین برای محدودکردن زمان فعالیت آن، حتی در سطح سلول‌های میکروبی و مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، لازم است فعال‌شدن آبشار کمپلمان و پایداری فرآورده‌های فعال آن به دقت کنترل شوند. فعالیت کمپلمان با چندین پروتئین‌های گردشی در خون و هم‌چنین پروتئین‌های غشایی تنظیم می‌شود (جدول ۹–۱۳). بسیاری از این پروتئین‌ها مشابه چندین پروتئین دیگر مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو، عضو خانواده تنظیم‌کننده فعال‌سازی کمپلمان (RCA) بوده و با ژن‌های همسان نزدیک یکدیگر بر روی ژنوم، رمز می‌شوند.

کنترل فعال‌شدن کمپلمان به دو دلیل ضروری می‌باشد؛ اول آن‌که، آبشار کمپلمان به مقدار اندک به‌طور خودبه‌خودی فعال می‌شود ولی اگر این فعالیت ادامه یابد و دامنه آن به سلول‌های طبیعی هم کشیده شود، احتمال دارد که سبب تخریب سلول‌ها و بافت‌های طبیعی شود. دوم آن‌که، کنترل فعالیت کمپلمان حتی در مواقعی که نیاز به فعالیت آن می‌باشد، ضروری است. برای نمونه حتی فعال‌شدن کمپلمان در سطوح میکروبی و یا مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی باید کنترل شده باشد. زیرا فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان قادرند با گسترش به سلول‌های مجاور باعث آسیب بافتی شوند. سازوکار تنظیم‌کننده مختلف، در مراحل اولیه فعال‌شدن کمپلمان از تشکیل C3 کانورتازها جلوگیری کرده و C3 و C5 کانورتازها را نیز تجزیه و غیرفعال می‌کنند. هم‌چنین در مراحل نهایی فعالیت کمپلمان نیز مانع از تشکیل مجموعه حمله به غشا می‌شوند.

- ***فعالیت پروتئولیزکنندگی مولکول‌های Clr و Cls را نوعی پروتئین پلاسمایی موسوم به مهارکننده C1 (C1INH)[1] متوقف می‌کند.*** مهارکننده C1 کمپلمان از خانواده مهارکننده سرین پروتئازها (سرپین) است و ساختمانی مشابه سوبستراهای Cls و Clr دارد. بنابراین با اتصال Clq به آنتی‌بادی و آغاز روند فعال‌شدن کمپلمان، C1INH به‌عنوان هدفی برای فعالیت آنزیمی

1. C1 inhibitor

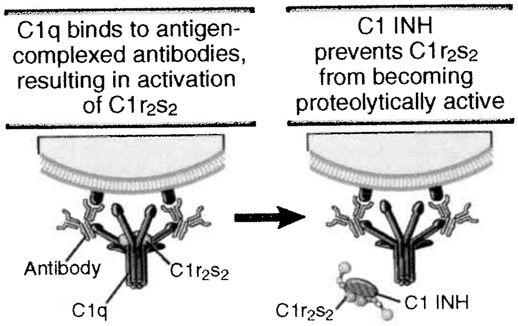
جدول ۹-۱۳. تنظیم‌کننده‌های فعال‌شدن کمپلمان

گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی	عملکرد
مهارکننده C1 (C1INH)	۱۰۴ کیلودالتون	پروتئین پاسمایی؛ غلظت ۲۰۰μg/ml	C1r, C1s	مهارکننده سرین پروتئاز، به C1r، C1s متصل می‌شود و آن‌ها را از C1q جدا می‌کند
فاکتور I	دایمر ۸۸ کیلودالتونی متشکل از دو زیرواحد ۵۰ و ۳۸ کیلودالتونی	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۳۵μg/ml	C4b, C3b	سرین پروتئاز، با استفاده از عوامل MCP، H، C4BP یا CR1 در نقش عامل کمکی C3b و C4b را می‌شکند
فاکتور H	۱۵۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۴۸۰μg/ml	C3b	به C3b متصل می‌شود و عامل Bb را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C3b را بشکند
پروتئین متصل‌شونده به C4 (CABP)	۵۷۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۳۰۰μg/ml	C4b	به C4b متصل می‌شود و جزء C2 را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C4b را بشکند
پروتئین کوفاکتور غشایی (MCP یا CD46)	۴۵-۷۰ کیلودالتون؛ چهار CCPR	لکوسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال	C3b, C4b	کوفاکتو برای عمل فاکتور I در شکستن C3b و C4b
فاکتور تسریع‌کننده زوال (DAF)	۷۰ کیلودالتون؛ متصل به GPI، چهار CCPR	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال	C4b2a, C3bBb	C2b را از C4b و Bb را از C3b جدا می‌کند (اجزای مبدل C3 را از هم جدا می‌کند)
CD59	۱۸ کیلودالتون؛ متصل به GPI	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال	C8, C7	اتصال C9 و شکل‌گیری MAC را مهار می‌کند

اختصارات: CCPR، الگوی تکرارشونده در پروتئین کنترل کمپلمان؛ GPI، گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول؛ MAC، مجموعه حمله به غشا

مجموعه Clr_2-Cls_2 در می‌آید. C1INH با این پروتئین‌ها شکسته می‌شود و به‌طور کووالان به آن‌ها متصل می‌گردد. بنابراین تترامر Clr_2-Cls_2 از Clq جدا می‌شود و فعالیت مسیر کلاسیک متوقف خواهد شد (شکل ۱۳-۱۳). در این مسیر، C1INH مانع از تجمع مجموعه Clr_2-Cls_2 فعال در پلاسما شده و زمان مورد نیاز برای ادامه مراحل بعدی آبشار کمپلمان را با مجموع فعال‌شده Clr_2-Cls_2 محدود می‌کند. **ادم آنژیونوروتیک ارثی**[1] که نوعی بیماری ارثی اتوزوم غالب است در اثر کمبود C1INH ایجاد می‌شود. علائم بالینی این بیماری عودکننده حاد در پوست و پوشش‌های مخاطی است که باعث دردهای شکمی، استفراغ، اسهال و انسداد راه هوایی می‌شود. انسداد راه‌های هوایی احتمال دارد کشنده باشد. در این بیماران سطح پلاسمایی پروتئین C1IHN کاهش می‌یابد (کمتر از ۲۰ تا ۳۰ درصد حالت طبیعی)، فعالیت C1 با مجموعه ایمنی به خوبی کنترل نمی‌شود و شکسته‌شدن مولکول‌های C2 و C4 افزایش می‌یابد. دلیل ایجاد خیز (ادم) در بیماران مبتلا به آنژیوادم، قطعه‌ای از C2 با نام C2 کینین و برادی‌کینین می‌باشد که در روند تجزیه C2 ایجاد می‌شوند. C1INH گذشته از C1، فعالیت دیگرین سرین پروتئازهای پلاسما از قبیل کالیکرئین و فاکتور انعقادی دوازدهه را نیز تنظیم می‌کند. شایان توجه است که این دو ماده یعنی

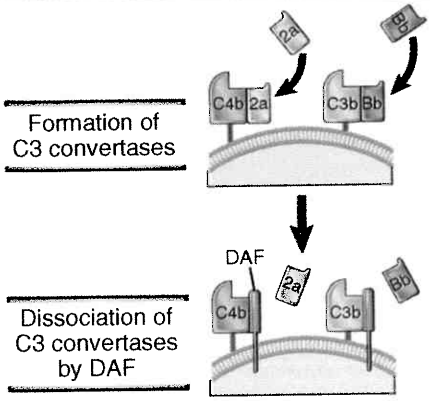
1. Hereditary Angioneurotic Edema (HAE)



شکل ۱۳-۱۳. تنظیم فعالیت C به توسط C1INH. C1INH سبب دور نگاه‌داشتن $C1r_2s_2$ از C1q و خاتمه فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان می‌شود.

کالیکرئین و فاکتور دوازده (XII) باعث افزایش تولید برادی‌کینین می‌شوند. هم‌اکنون از C1INH نوترکیب برای درمان این نقص استفاده می‌شود.

- ***پروتئین‌های تنظیم‌کننده با اتصال به C3b و C4b سطح سلول از هم‌آوری اجزای C3 و C5 کانورتازها (مبدل C3 و C5) جلوگیری می‌کنند*** (شکل ۱۴-۱۳). اگر مولکول‌های C3b در سطح سلول‌های طبیعی پستانداران رسوب‌کننده، به پروتئین‌های غشایی متعددی از جمله پروتئین کوفاکتور غشایی[1] (MCP یا CD46)، گیرنده کمپلمان نوع یک (CR1)، عامل تسریع‌کننده زوال[2] (DAF) و پروتئین پلاسمایی با نام فاکتور H متصل می‌شوند. به‌همین روش، C4b موجود در سطح سلول‌های سالم به DAF، CR1 و پروتئین پلاسمایی دیگری با نام پروتئین متصل‌شونده به C4[3] (G4BP) متصل می‌شود. این پروتئین‌ها با اتصال به C3b یا C4b به‌طور رقابتی از به‌هم پیوستن اجزای C3 کانورتاز نظیر مولکول‌های Bb مسیر آلترناتیو و C2b مسیر کلاسیک جلوگیری می‌کنند و با این روش، فعال‌شدن بیش‌تر آبشار کمپلمان را متوقف می‌نمایند (فاکتور H فقط اتصال Bb به C3b را مهار می‌کند، در نتیجه فقط عامل تنظیم‌کننده در مسیر آلترناتیو خواهد بود و در مسیر کلاسیک اثر تنظیمی ندارد). مولکول‌های MCP، CR1 و DAF فقط در

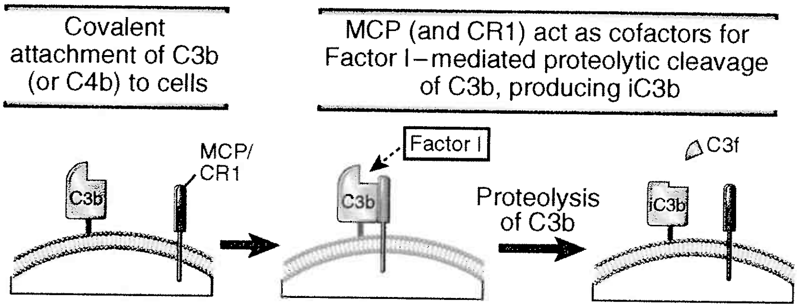


شکل ۱۴-۱۳. مهار تشکیل C3 کانورتاز. حضور چندین پروتئین غشایی در سلول‌های طبیعی موجب جداشدن C2a از C3 کانورتاز مسیر کلاسیک گردیده و یا از اتصال Bb به C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو جلوگیری می‌کند. پیامد این وقایع، توقف فعال‌شدن کمپلمان است.

سطح سلول‌های پستانداران یافت شده‌اند، در حالی‌که در سطح سلول‌های میکروبی وجود ندارد. بنابراین کمپلمان در سطح سلول‌های میزبان فعال نمی‌شود ولی در سطح سلول‌های میکروبی فعال‌گردیده و به پیش می‌رود. افزون بر این، سطوحی از سلول‌ها که پوشیده از اسیدسیالیک هستند. تمایل به پیوند با فاکتور تنظیم‌کننده H به‌جای فاکتور B دارند. سلول‌های پستانداران در مقایسه با میکروب‌های اسیدسیالیک زیادی دارند که این دلیل دیگری است برای این سؤال که چرا فعالیت کمپلمان در سطح سلول‌های سالم میزبان متوقف می‌شود در حالی ک در سطح سلول‌های میکروبی ادامه می‌یابد.

عامل تسریع‌کننده زوال (DAF)، پروتئین غشایی است که به‌صورت متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول غشا در سطح سلول‌های اندوتلیال و اریتروسیت‌ها بارز می‌شود. نقص ژنتیکی در آنزیمی که باعث ایجاد اتصال پروتئین به لیپید می‌شود، موجب

1. Membrane cofactor protein (MCP)
2. Decay-accelerating factor (DAF)
3. C4 binding protein (C4BP)

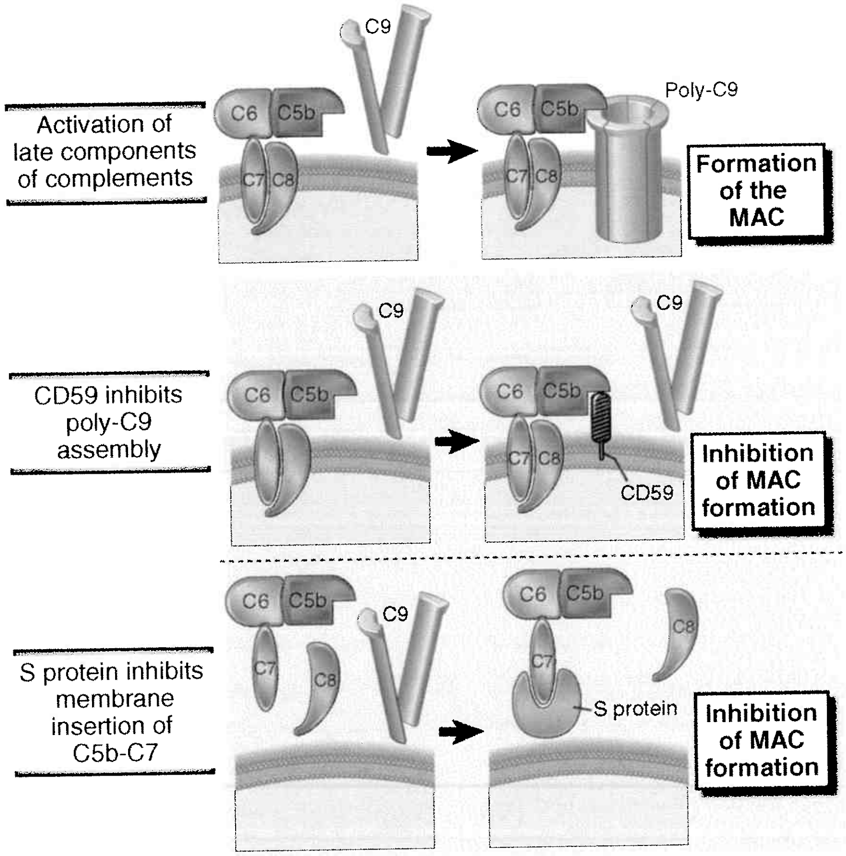


شکل ۱۵-۱۳. تجزیه C3b با واسطه فاکتور I. در حضور کوفاکتورهای متصل به غشای سلول (MCP یا CR1) فاکتور I پلاسما به‌طور پروتئولیتیک C3b متصل به سطوح سلول را می‌شکند و سبب ایجاد نوع غیرفعال C3b (iC3b) می‌شود. فاکتور H و پروتئین متصل‌شونده به C4 می‌توانند در نقش کوفاکتورهایی برای تجزیه C3b با واسطه فاکتور I عمل نمایند. روندی مشابه برای پروتئولیز C4 وجود دارد.

می‌گردد که بسیاری از پروتئین‌های غشایی که از راه گلیکوفسفاتیدل اینوزیتول به غشا متصل می‌شوند، از قبیل DAF و CD59، در سطح سلول بروز پیدا نکنند (در ادامه گفته می‌شود) و بیماری خاصی با نام هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه[1] (PNH) ایجاد شود. این بیماری با دوره‌های پی‌درپی همولیز درون رگی، منجر به آنمی‌همولیتیک مزمن و ایجاد لخته وریدی خواهد شد. ویژگی غیرمعمول این بیماری آن است که جهش در ژن ناقص به ارث نمی‌رسد، اما بیانگر نوعی جهش اکتسابی در سلول‌های بنیادی خون‌ساز است.

- ***نوعی سرین پروتئاز پلاسما با نام فاکتور I سبب تجزیه C3b در سطح سلول می‌شود. این پروتئاز فقط در حضور پروتئین‌های تنظیم‌کننده فعال می‌شود*** (شکل ۱۵-۱۳). MCP، فاتور H، C4BP و CR1 همه عامل کمکی کوفاکتور برای فاکتور I برای تجزیه C3b (و C4b) به‌شمار می‌آیند. بنابراین پروتئین‌های تنظیم‌کننده سلول میزبان که باعث جداشدن مجموعه دارای C4b و C3b می‌شوند، به تخریب پروتئولیتیک پروتئین‌های این مجموعه نیز کمک می‌کنند. فاکتور I آنزیمی است که تجزیه C3b به قطعه‌های iC3b، C3d و C3dg را بر عهده دارد. این قطعه‌ها در فعال‌شدن کمپلمان نقشی ندارند ولی گیرنده‌های سلول‌های بیگانه‌خوار و لنفوسیت‌های B آن‌ها را تشخیص می‌دهند و عمل بیگانه‌خواری را تسهیل می‌کنند.
- ***نوعی پروتئین غشایی با نام CD59 مانع تشکیل مجموعه حمله به غشا می‌شود.*** CD59 پروتئینی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI-inked) بوده که در سطح انواع سلول‌ها بروز می‌کند. این پروتئین پس از تشکیل مجموعه C5b-8 در غشا، به مجموعه حمله به غشا متصل می‌شود و از اتصال مولکول‌های C9 به این مجموعه جلوگیری می‌کند (شکل ۱۶-۱۳). CD59 در سطح سلول‌های سالم میزبان حضور دارد جایی که از شکل‌گیری MHC جلوگیری می‌نماید، در حالی که در سطح سلول‌های میکروبی بروز نمی‌کند. برخی از پروتئین‌های پلاسما نظیر پروتئین S نیز با اتصال به مجموعه محلول C6b67 مانع از نفوذ MAC به غشاهای سلول می‌شود. مجموعه‌های حمله به غشا در حال تشکیل می‌توانند به غشا هر سلولی که در نزدیکی محل شکل‌گیری آن‌ها قرار گرفته باشد، وارد شوند. مهارکننده‌های MAC موجود در پلاسما و غشاهای سلولی میزبان از تخریب سلول‌های نزدیک به محل فعال‌شدن کمپلمان جلوگیری می‌کنند.

1. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuruia



شکل ۱۶-۱۳. تنظیم شکل MAC. تشکیل MAC بر سطح سلول‌ها نتیجه نهایی فعال‌شدن کمپلمان است. پروتئین غشایی CD59 و پروتئین S در پلاسما از تشکیل MAC جلوگیری می‌کنند.

بیش‌تر آنالیزهای مربوط به کارکرد پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان بر پایه تجربیات حاصل از آزمایش‌ها در شرایط in vitro استوار می‌باشند و بیش‌تر آزمایش‌ها بر سنجش‌هایی متمرکز شده‌اند که تخریب سلول با واسطه MAC را که آخرین مرحله فعالیت آبشار کمپلمان است، اندازه‌گیری می‌کنند. براساس این پژوهش‌ها به نظر می‌رسد که ترتیب اهمیت عوامل مهارکننده فعالیت کمپلمان به‌صورت CD59> DAF> MCP باشد و شاید نشان‌دهنده فراوانی این پروتئین‌ها در غشای سلول‌های میزبان است.

ممکن است کارکرد پروتئین‌های تنظیمی به‌دنبال فعال‌شدن مسیرهای کمپلمان به مقادیر زیاد، دچار اختلال شود. ما بر این نکته تأکید کرده‌ایم که اهمیت بارز این پروتئین‌های تنظیمی در جلوگیری از فعال‌شدن کمپلمان بر روی سلول‌های طبیعی می‌باشد. با این حال بیگانه‌خواری با میانجی‌گری کمپلمان و تخریب سلول‌های طبیعی، از سازوکارهای آسیب‌شناختی مهم در بسیاری از بیماری‌های ایمنی‌شناسی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۹). در این بیماری‌ها مقادیر زیادی از آنتی‌بادی‌ها ممکن است بر سطح سلول‌های میزبان رسوب کرده و باعث فعال‌شدن پروتئین‌های کمپلمان گردد و در این حالت مولکول‌های تنظیم‌کننده قادر به کنترل فعال شد کمپمان نیستند.

کارکردهای کمپلمان

فعالیت اجرایی اصلی سیستم کمپلمان در ایمنی ذاتی و

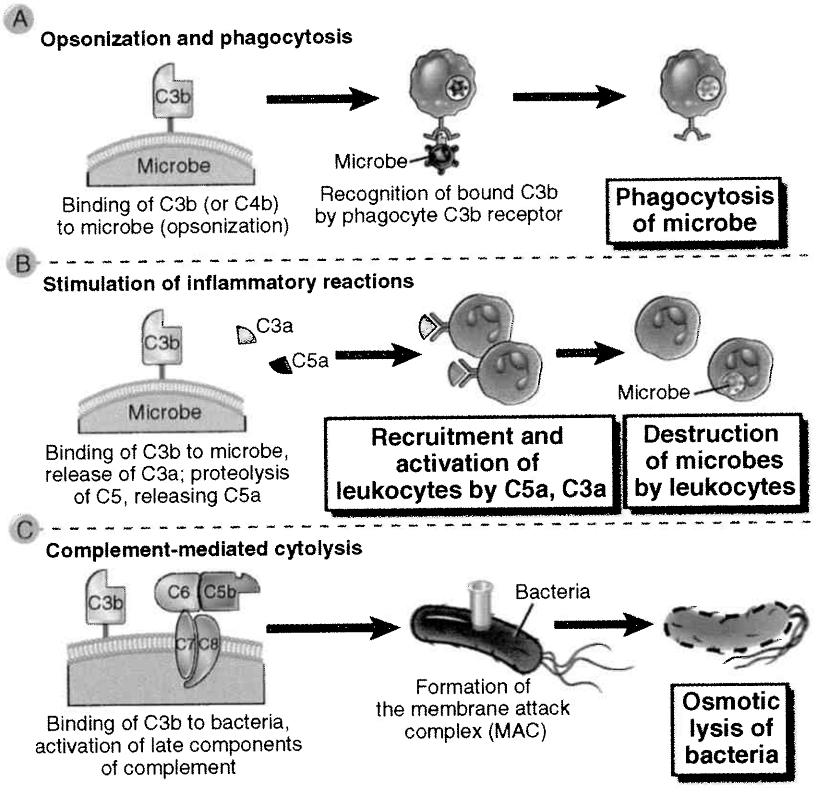
ایمنی هومورال اختصاصی، تقویت بیگانه‌خواری میکروب‌ها در محل فعال‌شدن کمپلمان راه‌اندازی التهاب و القای تخریب این میکروب‌ها می‌باشد. افزون بر این، فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان، پیام‌های ثانویه برای فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌ها را نیز ایجاد می‌کنند. بیگانه‌خواری، ایجاد التهاب و تحریک ایمنی هومورال همه با واسطه اتصال قطعات فعال‌شده کمپلمان به گیرنده‌های سلولی انجام می‌شوند. اما تخریب سلولی، با ایجاد مجموعه حمله به غشا (MAC) میانجی‌گری می‌شود. در قسمت بعدی همین فصل این فعالیت‌ها و نقش آن‌ها در دفاع میزبان تشریح خواهند شد.

اپسونیزاسیون و بیگانه‌خواری

در جریان فعال‌شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک یا مسیر آلترناتیو، میکروب‌ها با C3b، iC3b و یا C4b پوشیده می‌شوند و سپس این پروتئین‌ها به گیرنده‌های اختصاصی غشای ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها متصل و برداشت می‌شوند (شکل ۱۷A-۱۳). همان‌طور که پیش‌تر گفته شد فعال‌شدن هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو باعث می‌شود که C3b و iC3b تولیدشده با پیوندهای کووالان به سطح سلول‌ها متصل گردند. C3b و iC3b هر دو نقش اپسونین دارند، زیرا آن‌ها می‌توانند به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های سطح نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها متصل شوند. C3b و C4b (C4b فقط در مسیر کلاسیک ایجاد می‌گردد) به CR1 و iC3b به CR3 (Mac-1) و CR4 متصل می‌شوند. CR1 به تنهایی در القای بلع میکروب‌ها پوشیده‌شده با C3b ناکارآمد می‌باشد، اما اگر این میکروب‌ها با آنتی‌بادی‌های Fcγ سطح بیگانه‌خوارها، توانایی CR1 برای بیگانه‌خواری افزایش می‌یابد. فعال‌شدن ماکروفاژها با سایتوکاین IFN-γ توانایی بیگانه‌خواری میکروارگانیسم‌ها با کمک C3b و iC3b سازوکار دفاعی مهم بر ضد عفونت‌ها در ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌باشد. این نمونه‌ای از اهمیت کمپلمان، در دفاع میزبان بر ضد باکتری‌های کپسول‌دار پلی‌ساکایدی نظیر پنوموکوک و مننگوکوک با میانجی‌گری ایمنی هومورال می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgM بر ضد پلی‌ساکاریدهای کپسول‌دار با اتصال به باکتری، مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کنند و با تسهیل بیگانه‌خوای باکتری، موجب پاک‌سازی آن در طحال می‌شوند. این امر علت افزایش استعداد ابتلا به بیماری پنوموکوکی سیستمیک و سپتی‌سمی مننگوکوکی در افراد فاقد طحال (برای نمونه برداشت طحال (اسپلنکتومی) به‌علت تخریب، با عمل جراحی یا در بیماران مبتلا به آنمی همولیتیک خودایمن یا ترومبوسیتوپنی) می‌باشد. در انسان و موش‌هایی که دارای نقص در C3b می‌باشند، استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی کشنده به‌شدت افزایش می‌یابد.

راه‌اندازی پاسخ‌های التهابی

C5a، C4a و C3a حاصل از تجزیه پروتئولیتیک اجزای کمپلمان با اثر بر ماستوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها موجب القای واکنش‌های التهابی حاد می‌شوند (شکل ۱۷B-۱۳). هر سه پپتید نام برده به ماست‌سل‌ها متصل شده و دگرانولاسیون یا رهاسازی میانجی‌های فعال‌کننده رگی مانند هیستامین را القا می‌کنند. این پپتیدها آنافیلاتوکسین نیز نامیده می‌شوند زیرا واکنش‌هایی را در ماست‌سل‌ها برمی‌انگیزند که از ویژگی‌های آنافیلاکسی می‌باشد (بازگشت به فصل ۲۰). آثار C5a بر نوتروفل‌ها، جذب آن‌ها به محل التهاب، اتصال محکم به سلول‌های اندوتلیال و در مقادیر زیاد، تحریک انفجار تنفسی و تولید میانجی‌های واکنشگر اکسیژن می‌باشد. افزون بر این، C5a با اثر بر سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها باعث افزایش نفوذپذیری می‌شود. هم‌چنین با تقویت بروز سلکتین P- توانایی اتصال به نوتروفیل در سلول‌های اندوتلیال تقویت می‌گردد. این مجموعه کارهای C5a بر ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال چرخه واکنش‌های التهابی را در محل‌هایی که کمپلمان فعال می‌شود، تشدید می‌کند. C5a قوی‌ترین میانجی برای آزادسازی گرانول‌ها از ماست‌سل‌ها می‌باشد. قطعه C3a ۲۰ برابر و C4a ۲۵۰۰ برابر ضعیف‌تر از C3a می‌باشند. آثار پیش‌التهابی فرآورده‌های حاصل از فعال‌سازی کمپلمان با اتصال پپتیدها به گیرنده‌های اختصاصی غشای سلول‌های مختلف انجام می‌شود. در این میان، گیرنده C5a بهتر از بقیه شناسایی شده است. این گیرنده عضوی از خانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G می‌باشد. گیرنده C5a در سطح بسیاری از



شکل ۱۷-۱۳. کارکردهای کمپلمان. کارهای اصلی سیستم کمپلمان در دفاع از میزبان نمایش داده شده است (الف). C3b متصل به سلول در نقش اپسونین سبب افزایش فاگوسیتوز سلول‌های پوشیده شده می‌شود (ب). فرآورده‌های پروتئولیتیک C5a و C3a (به مقدار کمتر C4a) فراخوانی لکوسیت و التهاب را تحریک می‌نماید (ج). MAC سلول‌ها را از بین می‌برد.

سلول‌ها از قبیل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ماستوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و آستروسیت‌ها وجود دارد. گیرنده C3a نیز عضوی از خانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G می‌باشد.

تخریب سلولی با میانجی‌گری کمپلمان

تخریب ارگانیسم‌های بیگانه در چرخه فعال‌شدن کمپلمان با مجموعه حمله به غشا (MAC) انجام می‌گیرد (شکل ۱۷C-۱۳). بیش‌تر عوامل بیماری‌زا دارای دیواره‌های سلولی ضخیم و یا کپسول بوده که از دسترسی کمپلمان به غشاهای پلاسمایی آن‌ها جلوگیری می‌کند. به نظر می‌رسد این روش دفاعی فقط بر ضد تعداد اندکی از میکروب‌ها که قادر به مقاومت نسبت به ورود MAC نیستند، مانند باکتری‌های جنس نایسریا که دارای دیواره‌های سلولی بسیار نازک هستند، مهم باشد.

دیگر کارهای سیستم کمپلمان

پروتئین‌های کمپلمان با اتصال به مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، حلالیت و پاک‌سازی آن‌ها را با روند بیگانه‌خواری تسهیل می‌کنند. تعداد اندکی از مجموعه‌های ایمنی به‌طور مداوم در گردش خون تشکیل می‌شود ولی هنگامی که پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن گردشی افزایش یابد، مقادیر مجموعه ایمنی زیاد می‌شود. اگر مجموعه ایمنی در خون تجمع یابد در دیواره رگ‌ها رسوب می‌کند و واکنش‌های التهابی بروز کرده و بافت اطراف دچار

آسیب خواهد شد. ممکن است که شکل‌گیری مجموعه ایمنی بزرگ و بالقوه مضر فقط به‌دلیل اتصال مناطق Fab ایمونوگلوبولین به آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی نباشد، بلکه واکنش‌های غیرکووالان نواحی Fc مولکول‌های ایمونوگلوبولین نیز در آن دخالت داشته باشند. فعال‌شدن کمپلمان بر روی مولکول‌های ایمونوگلوبولین یا ممانعت فضایی، از ایجاد برهم‌کنش‌های بین نواحی Fc-Fc جلوگیری می‌کند و با این کار مانع بزرگ‌شدن مجموعه ایمنی جدید گردیده و مجموعه ساخته شده را نیز ناپایدار می‌نماید. افزون بر این، همان‌طور که پیش‌تر خواندید، مجموعه ایمنی متصل به C3b به CR1 در سطح گلبول‌های قرمز متصل می‌شود و این مجموعه را بیگانه‌خوارهای کبد از جریان خون برداشت می‌کنند.

پروتئین C3d حاصل از تجزیه C3، به CR2 در سطح سلول‌های B متصل می‌شود و پیام لازم را برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال مهیا می‌سازد. C3d هنگامی تشکیل می‌شود که کمپلمان از طریق آنتی‌ژن، به‌طور مستقیم (برای نمونه زمانی که آنتی‌ژن، پلی‌ساکارید میکروبی می‌باشد) یا با میانجی‌گری آنتی‌بادی، فعال شده باشد. فعال‌شدن کمپلمان موجب اتصال کووالان C3b به آنتی‌ژن می‌شود و از تجزیه آن، C3d حاصل می‌شود. لنفوسیت‌های B از طریق گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی خود به آنتی‌ژن و از طریق CR2 به C3d متصل می‌شوند. بنابراین پیام‌های ناشی از آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۲). آنتی‌ژن‌های پوشیده از قطعه‌های کمپلمان (اپسونیزه شده) در مراکز زایای اعضای لنفوئید به سلول‌های دندریتیک فولیکولی متصل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی، آنتی‌ژن‌ها را در مرکز زایا به سلول‌های B عرضه می‌کنند و این روند برای گزینش سلول‌های B دارای میل پیوندی زیاد، اهمیت دارد (بازگشت به شکل ۱۹-۱۲). اهمیت کمپلمان در پاسخ‌های ایمنی هومورال با مطالعه موش‌های حذف ژن شده که ژن‌های سازنده C3 یا C4 یا پروتئین CR2 کمپلمان را نداشتند، مشخص شد.

نقایص سیستم کمپلمان

علت بروز بسیاری از بیماری‌های انسان، نقص‌های ژنتیکی در سیستم کمپلمان و پروتئین‌های تنظیم‌کننده آن می‌باشد. کمبودهای ارثی یا خودبه‌خودی بسیاری از پروتئین‌های کمپلمان در انسان مشاهده شده است.

- نقص‌های ژنتیکی در اجزای مسیر کلایک از قبیل C1q، C1r، C4، C2 و C3 توصیف شده است. کمبود C2 شایع‌ترین نارسایی کمپلمان در انسان می‌باشد. در بیش از ۵۰ درصد از بیمارانی که دچار کمبود C2 و C4 می‌باشند، بیماری خودایمنی لوپوس اریتماتوز سیستمیک دیده می‌شود. دلیل این ارتباط هنوز مشخص نشده است ولی ممکن است که اختلال در فعال‌شدن کمپلمان منجر به اختلال در پاک‌سازی مجموعه ایمنی در گردش به‌طور مداوم از گردش خون پاک‌سازی نشود، ممکن است که در دیواره رگ‌های خونی و نیز در بافت‌ها رسوب کند. این امر موجب فعال‌شدن لکوسیت‌ها از طریق گیرنده‌های Fc سطح سلول گردیده و التهاب موضعی ایجاد می‌نماید. کمپلمان نقش مهمی در پاک‌سازی اجسام آپوپتوزشده که حاوی قطعات DNA می‌باشند، دارد. احتمال می‌رود اجسام آپوپتوزشده منبع آنتی‌ژن‌های هسته‌ای در بیماران مبتلا به لوپوس باشد که منجر به پیشبرد پاسخ‌های اتوآنتی‌بادی‌ها می‌شوند. افزون بر این، پروتئین‌های کمپلمان، پیام‌های القاشده از آنتی‌ژن‌ها را در سلول‌های B تنظیم می‌کنند، بنابراین در صورت نارسایی پروتئین‌های کمپلمان، آنتی‌ژن‌های خودی شاید قادر به القای تحمل در سلول‌های B نباشند و در نتیجه بیماری‌های خودایمنی ایجاد می‌شود، تا حدودی شگفت‌آور است. کمبود C2 و C4 به‌طور معمول باعث افزایش ابتلا به عفونت‌ها نمی‌گردد و این مطلب نشان می‌دهد که مسیر آلترناتیو و سازوکارهای مربوط به گیرنده Fc آنتی‌بادی‌ها برای مقابله میزبان بر ضد میکروب‌ها کفایت می‌کند. کمبود C با افزایش عفونت‌های باکتریایی چرک‌زای شدیدی که ممکن است موجب مرگ شوند، در ارتباط می‌باشد. این امر نقش مرکزی C3 و اهمیت آن را در اپسونیزه کردن، افزایش بیگانه‌خواری و تخریب این ارگانیسم‌ها را نشان می‌دهد.
- نقص در اجزای مسیر آلترناتیو نظیر پروپردین و فاکتور D، فرد را به عفونت‌های میکروبی چرک‌زا بسیار

مستعد می‌کند. جهش در ژن رمزکننده لکتین متصل‌شونده به مانوز (MBL) باعث ایجاد نقص ایمنی در بعضی از بیماران می‌شود. این حالت در فصل بیست و یکم خواهد شد.

- نقص در اجزای مسیر انتهایی کمپلمان شامل C5، C6، C7، C8 و C9 نیز گزارش شده است. جالب است که تنها مشکل بالینی موجود در این بیماران استعداد ابتلا به عفونت‌های سیستمیک با باکتری‌های نایسریا شامل مننژیت نایسریایی و گونوره می‌باشد. بنابراین گمان می‌رود که تخریب باکتری‌های فوق با فعال شدن مسیر انتهایی کمپلمان برای دفاع در مقابل تهاجم آن‌ها اهمیت دارد.
- نقص در پروتئین‌های تنظیم‌کننده سیستم کمپلمان سبب فعالیت غیرطبیعی کمپلمان و بروز اختلالات بالینی متنوعی می‌شود. نقص در مهارکننده C1 کمپلمان و عامل تسریع‌کننده زوال در متن کتاب بیان شده است. در بیمارانی که با نقص در فاکتور I مواجه می‌باشند، C3 پلاسمایی به‌دلیل تشکیل مداوم و نامنظم مبدل C3 فاز مایع به‌طور کامل مصرف می‌شود (با کمک سازوکار طبیعی «آماده‌باش»). علائم بالینی در این مورد بیش‌تر افزایش عفونت باکتری‌های چرک‌زا می‌باشد. موارد نادری از کمبود فاکتور H، با افزایش بیش از حد فعالیت مسیر آلترناتیو، مصرف C3 و بروز گلومرولونفریت به‌دلیل پاک‌سازی غیرکارآمد مجموعه ایمنی و رسوب آن‌ها در کلیه همراه است. هم‌چنین نقص در تنظیم کمپلمان و جهش در ژن فاکتور H همراه با نوعی شکل غیرطبیعی از **سندرم اورمی خونریزی‌دهنده**[1] می‌باشد. انواع خاصی از آلل‌های فاکتور H به‌طور قوی با دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن همراه هستند. عوارض حاصل از کمبود فاکتور I یا H شبیه آثار اتوآنتی‌بادی عامل نفریتیک C3 (C3NeF) می‌باشد. این عامل برای تبدیل C3 مسیر آلترناتیو (C3bBb) اختصاصی عمل می‌کند و باعث پایداری مجموعه C3bBb گردیده و مجموعه را از آثار تخریبی عامل H محافظت می‌کند. این امر موجب مصرف بی‌رویه C3 خواهد شد. بیمارانی که این آنتی‌بادی را تولید می‌کنند. اغلب به گلومرولونفریت مبتلا می‌شوند. علت بروز گلومرولونفریت در این افراد فقدان پاک‌سازی مجموعه ایمنی گردشی خواهد بود.
- نقص در گیرنده‌های سیستم کمپلمان که شامل فقدان گیرنده نوع سه کمپلمان (CR3) و نوع چهار (CR4) می‌باشد. هر دو از جهش‌های نادری هستند که در زنجیره β(CD18) اتفاق می‌افتد. این زنجیره در خانواده CD11CD18 مولکول‌های اینتگرین مشترک می‌باشد. بیماری ارثی که به‌دلیل کمبود این ژن ایجاد می‌شود، نقص چسبندگی لکوسیتی نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۲۱). علائم این اختلال به‌صورت عفونت‌های مکرر چرک‌زا و به‌دلیل نارسایی در اتصال نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم محل بروز عفونت بافتی و هم‌چنین اختلال در بیگانه‌خواری نوتروفیل‌ها وابسته به iC3b ایجاد می‌شود.

آثار آسیب‌شناختی (پاتولوژیک) سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان حتی هنگامی که به‌طور دقیق تنظیم می‌شود و به‌طور طبیعی فعال شود نیز احتمال دارد که باعث آسیب بافتی شود. علت برخی از آسیب‌های بافتی به علت عفونت‌های باکتریایی ناشی از پاسخ‌های التهابی حادی است که کمپلمان ایجاد می‌کند. گاهی فعال‌شدن سیستم کمپلمان باعث ترومبوز درون رگی می‌شود که آسیب‌های ناشی از ایسکمی در بافت به‌وجود می‌آورد برای نمونه، آنتی‌بادی‌های ضد اندوتلیال بر ضد پیوند اعضای رگ‌دار و مجموعه ایمنی که در طی بیماری‌های خودایمنی تشکیل می‌شوند، به اندوتلیوم عروق متصل شده و کمپلمان را فعال می‌کنند. بنابراین با ایجاد التهاب و تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) سطح اندوتلیوم آسیب می‌بیند و انعقاد ایجاد می‌شود. شواهدی وجود دارد که برخی از پروتئین‌های مسیر انتهایی کمپلمان باعث فعال‌شدن پروترومبیناز گردشی شده که این امر موجب تشکیل ترومبوز می‌گردد. ترومبوز ایجادشده ارتباطی به آسیب جدار رگی ناشی از مجموعه حمله به غشا (MAC) ندارد. در یک اختلال وابسته به آنتی‌بادی کلیه، نفروپاتی غشایی و آسیب با لیز اندک سلول‌های اپی‌تلیال گلومرولی

1. Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

می‌تواند با مجموعه MAC ایجاد شود که پس از چسبیدن آنتی‌بادی به آنتی‌ژن گلومرولی خودی ایجاد می‌شود. در این بیماری، التهاب یا مجموعه‌های ایمنی در حال گردش وجود نداشته و نشت گلومرولی پیامد فعال‌شدن کمپلمان می‌باشد.

بارزترین نمونه آسیب بافتی ناشی از فعال‌شدن کمپلمان، بیماری‌های مجموعه ایمنی هستند. واسکولیت سیستمیک و گلومرولونفریت ناشی از مجموعه ایمنی، به‌دلیل رسوب مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در دیواره رگ‌ها و گلومرول‌های کلیه ایجاد می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۹). فعال‌شدن کمپلمان با ایمونوگلوبولین موجود در مجموعه ایمنی سبب شروع پاسخ‌های التهابی حاد و تخریب دیواره رگ‌ها یا گلومرول‌ها می‌شود. به‌هرحال در این شرایط، لخته، آسیب رگی در بافت‌ها و در نهایت بافت اسکار تشکیل می‌شود. مطالعه موش‌های حذف ژن شده که ژن پروتئین C3 یا C4 و یا گیرنده $Fc\gamma$ در آن‌ها از بین رفته است، نشان می‌دهد که فعال‌شدن لکوسیت‌ها با میانجی‌گری گیرنده Fc به‌دلیل رسوب IgG حتی بدون فعال‌شدن کمپلمان نیز می‌تواند باعث التهاب و آسیب بافتی می‌شود.

گریز میکروب‌ها از کمپلمان

عوامل بیماری‌زای سازوکارهای گوناگونی برای گریز از سیستم کمپلمان دارند. برخی از میکروب‌ها دارای دیواره‌های سلولی ضخیم بوده که سبب ممانعت از اتصال پروتئین‌های کمپلمان نظیر MAC به این دیواره‌ها می‌شوند. باکتری‌های گرم مثبت و برخی از قارچ‌ها مثال‌هایی از چنین میکروب‌ها بوده که از این شیوه گریز به نسبت غیراختصاصی، استفاده می‌نمایند. تعدادی از سازوکارهای اختصاصی‌تر که با زیرگروهی از این عوامل بیماری‌زا مورد استفاده قرار می‌گیرد، در ادامه شرح داده شده است. این سازوکارهای گریز به سه گروه تقسیم می‌شوند.

- ***میکروب‌ها می‌توانند با فراخواندن پروتئین‌های تنظیم‌کننده میزبان از سیستم کمپلمان بگریزند.*** بسیاری از عوامل بیماری‌زا (برعکس عوامل غیربیماری‌زا) اسید سیالیک را بارز می‌نمایند که سبب مهار مسیر آلترناتیو کمپلمان می‌شود. این امر از طریق فراخوانی فاکتور H که C3b را از Bb جدا می‌کند، صورت می‌گیرد. برخی از عوامل بیماری‌زا مانند شیستوزوماها، نیسریاگونوره و بعضی از گونه‌های هموفیلوس، اسیدهای سیالیک میزبان را گرفته و به شیوه آنزیمی این قند را به سطوح سلولی خود انتقال می‌دهند. دیگر عوامل بیماری‌زا شامل اشریشیاکلی K1 و برخی از مننگوکوک‌ها، مسیرهای بیوسنتزی تکامل یافته‌ای برای تولید اسید سیالیک دارند. برخی از میکروب‌ها پروتئین‌هایی سنتز می‌کنند که موجب فراخوانی فاکتور H به سطح سلول می‌شوند. در HIV مولکول gp41 می‌تواند به فاکتور H متصل شود. اعتقاد بر این است که این ویژگی ویروس در حفاظت آن کارآمد است. بسیاری دیگر از عوامل بیماری‌زا پروتئین‌هایی تولید می‌نمایند که فراخوانی فاکتور H را به دیواره‌های سلولی آن‌ها تسهیل می‌کنند. این باکتری‌ها شامل **استرپتوکوکوس پیوژنز**، **بورلیا بورگدورفری** (عامل بیماری لایم) **نیسریا گونوره**، **نیسریا مننژتیدس** می‌باشند. هم‌چنین از عوامل بیماری‌زای قارچی می‌توان به **کاندیدا آلبیکانس** و یا از نماتودها می‌توان به **اکینوکوکوس گرانولوزوس**، اشاره نمود. دیگر میکروب‌ها نظیر HIV، چندین پروتئین تنظیم‌کننده میزبان را در پوشش‌های خود ادغام می‌نمایند. برای مثال HIV، پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان DAF و CD59 را که به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول متصل هستند (GPI-linked)، در هنگام جوانه‌زدن از سلول آلوده در پوشش خود وارد می‌کند.
- ***شماری از عوامل بیماری‌زا، پروتئین‌های اختصاصی تولید می‌کنند که شبیه پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان انسان هستند.*** اشریشیا کولی *(E.coli)* نوعی پروتئین متصل‌شونده به C1q (C1qBb) تولید می‌کند که موجب مهار تشکیل یک مجموعه بین C1q و C1r و C1s می‌گردد. استافیلوکوکوس اورئوس پروتئینی به نام SCIN (مهارکننده کمپلمان استافیلوکوکی) تولید می‌کند که به مبدل C3 مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو متصل شده و آن را به‌طور پایدار مهار می‌کند. این امر سبب مهار هر سه مسیر کمپلمان می‌شود. گلیکوپروتئین C1

ویـروس‌های هـرپس سیمپلکس مبدل‌های مسیر آلترناتیو را ناپایدار می‌نمایند. این عمل با جلوگیری از اتصال بخش C3b به پروپردین صورت می‌پذیرد. GP160، نوعی پروتئین غشایی در تریپانوزوما کروزی، عامل بیماری شاگاس، به C3b متصل شده و از تشکیل مبدل C3 ممانعت به‌عمل می‌آورد. هم‌چنین GP160 سبب افزایش میزان تجزیه مبدل C3 می‌شود. VCP-1 (پروتئین - ۱ مهارکننده کمپلمان ویروس واکسینیا)، پروتئینی که از ویروس واکسینیا تولید می‌شود از نظر ساختاری شبیه C4BP انسان بوده اما می‌تواند هم به C4b و هم به C3b متصل شود. هم‌چنین این پروتئین سبب افزایش میزان تجزیه مبدل‌های C3 و C5 می‌شود.

- ***روند التهاب با میانجی‌گری کمپلمان می‌تواند با فرآورده‌های ژن میکروب‌ها مهار شود.*** استافیلوکوکوس اورئوس پروتئینی به نام CHIPS (پروتئین مهارکننده کموکاین استافیلوکوکی) تولید نموده که آنتاگونیست آنافیلاتوکسین C5a می‌باشد.

این نمونه‌ها نشان می‌دهند که چگونه میکروب‌ها توانایی گریز از سیستم کمپلمان را کسب نموده‌اید و احتمال می‌رود این توانایی در بیماری‌زایی آن‌ها نقش به‌سزایی داشته باشد.

ایمنی در نوزادان

نوزاد پستانداران با آنتی‌بادی‌های مادری در مقابل عفونت‌های محافظت می‌گردد. این آنتی‌بادی‌ها یا از طریق جفت به گردش خون جنین وارد می‌شوند و یا این‌که از طریق شیر مادر و با عبور از سلول‌های اپی‌تلیال روده نوزاد از طریق روندی تخصص‌یافته‌ای به نام انتقال از میان سلول (ترانسیتوز[1]) به بدن منتقل می‌گردند. نوزادان فاقد توانایی ایجاد پاسخ‌های ایمنی کارآمد بر ضد میکروب‌ها هستند و تا چندین ماه پس از تولد سازوکار اصلی دفاع در مقابل عفونت را آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌دهند که به‌صورت غیرفعال از مادر به نوزاد منتقل شده است. مولکول‌های IgG مادری با عبور از جفت و IgA و IgG موجود در شیر مادر با تغذیه نوزاد به وی می‌رسند. آنتی‌بادی IgA مادر از طریق سلول‌های اپی‌تلیال و به‌واسطه گیرنده poly-Ig وارد شیر مادر می‌شوند (در فصل ۱۴ شرح داده شده است). مولکول‌های IgA و IgG بلعیده‌شده سبب خنثی‌سازی ارگانیسم‌های بیماری‌زای روده نوزاد می‌شوند و از جایگزینی آن‌ها جلوگیری می‌نمایند. آنتی‌بادی‌های IgG موجود در شیر با عبور از سلول‌های پوشش روده وارد جریان خون نوزاد می‌گردند، در نتیجه نوزاد آنتی‌بادی IgG مشابه آنتی‌بادی‌های مادری دارد.

IgG مادری از طریق جفت و سلول‌های اپی‌تلیال نوزاد، به کمک گیرنده Fc که برای IgG اختصاصی بوده و **گیرنده Fc نوزادی (FcRn)** نامیده می‌شود، منتقل می‌گردد. گیرنده FcRn در میان گیرنده‌های Fc منحصر به فرد بوده و شبیه مولکول MHC کلاس I می‌باشد که دارای زنجیره سنگین درون غشایی بوده و با $\beta 2$- میکروگلوبولین به‌صورت غیرکووالان متصل شده است. با این حال برهم‌کنش IgG با FcRn به شکاف متصل‌شونده به پپتید که با مولکول‌های MHC کلاس I برای عرضه پپتیدها به سلول T مورد استفاده قرار می‌گیرد، ارتباطی ندارد.

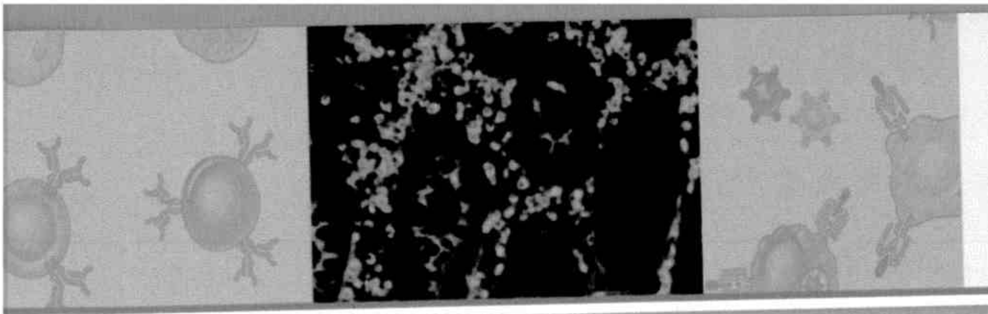
در بالغین هم‌چنین گیرنده Fc همسان با FcRn وجود دارد که در سطح اندوتلیوم و بسیاری از بافت‌های پوششی بروز می‌کند. در دوره پس از تولد، این گیرنده مانع تخریب آنتی‌بادی‌های IgG موجود در پلاسما می‌شود (این فرآیند در فصل پنجم توضیح داده شده است).

چکیده

- ایمنی هومورال بازوی اجرایی سیستم ایمنی تطبیقی است که با کمک آنتی‌بادی‌ها، سیستم دفاع در مقابل میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی را تشکیل می‌دهد. آنتی‌بادی‌هایی که وظیفه دفاع از بدن در مقابل عفونت را بر عهده دارند، از سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با طول عمر طولانی که برای نخستین‌بار با آنتی‌ژن‌های میکروبی مواجه می‌شوند و یا از سلول‌های B خاطره در مواجهه مجدد با آنتی‌ژن، تولید می‌شوند.

1. Transcytosis

- آنتی‌بادی‌ها، عفونت‌زایی میکروب‌ها را با اتصال به آنها، مهار یا خنثی می‌نمایند و با ایجاد ممانعت فضایی از واکنش‌های بین میکروب‌ها و گیرنده‌های سلولی، جلوگیری می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها با جلوگیری از اتصال سموم به سلول‌های میزبان باعث مهار فعالیت آسیب‌زایی سموم می‌شوند.
- ذرات پوشیده با آنتی‌بادی (اپسونیزه شده) با اتصال نواحی Fc آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc بیگانه‌خوارها برداشت می‌شوند. انواع مختلفی از گیرنده‌های Fc که برای زیرگروه‌های IgG و برای IgA و IgE اختصاصی می‌باشند، وجود دارند. هم‌چنین گیرنده‌های Fc مختلف در اتصال به آنتی‌بادی‌ها میل پیوندی متفاوتی دارند. اتصال مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc بیگانه‌خوارها موجب ارسال پیام‌هایی می‌شود که فعالیت‌های میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها را تحریک می‌کنند.
- سیستم کمپلمان مجموعه‌ای از پروتئین‌های غشایی و سرمی است که برهم‌کنش‌های بسیار کنترل‌شده برای تولید فرآورده‌های بیولوژیک فعال می‌باشند. سه مسیر اصلی فعال‌شده کمپلمان عبارتند از: مسیر آلترناتیو که در سطح میکروب‌ها و بدون حضور آنتی‌بادی فعال شده، مسیر کلاسیک که با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی فعال می‌شود و سرانجام مسیر لکتین که با اتصال کالکتین‌ها به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌گردد. در این مسیرها آنزیم‌هایی تولید می‌شود که پروتئین C3 را تجزیه می‌کنند و فرآورده‌های حاصل از آن به‌طور کووالان به سطوح میکروبی و یا آنتی‌بادی متصل می‌شوند. بنابراین مراحل بعدی فعال‌سازی کمپلمان محدود به این جایگاه‌ها می‌باشد. هر سه مسیر، پس از تجزیه پروتئولیتیک C3 در مسیر مشترکی ادغام می‌گردند که شامل تجزیه C5 و به‌دنبال آن تشکیل حفره در غشا می‌باشد.
- فعال شدن کمپلمان از طریق پروتئین‌های متعدد پلاسمایی و غشایی تنظیم می‌شود و از فعال‌شدن مراحل مختلف کمپلمان جلوگیری می‌کنند.
- کارکردهای زیستی سیستم کمپلمان عبارتند از: اپسونیزه شدن ارگانیسم‌ها و مجموعه ایمنی با قطعه‌های حاصل از تجزیه C3 و سپس اتصال گیرنده‌های بیگانه‌خوارها به آنها برای پاک‌سازی، فعال‌سازی سلول‌های التهابی با قطعه‌های کوچک‌تر حاصل از تجزیه پروتئین‌های کمپلمان به نام آنافیلاکسین‌ها (C3a ،C4a و C5a)، تخریب سلولی با تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) در غشای سلول‌ها، پاک‌سازی و محلول کردن مجموعه ایمنی و سرانجام افزایش پاسخ‌های ایمنی هومورال.
- ایمنی محافظتی در نوزادان، نوعی از ایمنی غیرفعال است که با عبور آنتی‌بادی‌های مادری از جفت و یا جذب آنتی‌بادی‌های شیر مادر که از سلول‌های پوششی روده و با کمک گیرنده‌های اختصاصی Fc نوزادان به بدن منتقل می‌شوند، ایجاد می‌گردد.



فصل

۱۴

ایمنی ناحیه‌ای: پاسخ‌های اختصاصی ایمنی در بافت‌های اپی‌تلیالی و بافت‌های ممتاز ایمنی

بیشتر بحثی که تاکنون از ایمنی ذاتی و تطبیقی در این کتاب مطرح شد. ویژگی‌های و سازوکارهای پاسخ‌های ایمنی در هر یک از مناطق بدن پستانداران از لحاظ آناتومی را پوشش می‌دهد با وجود این، سیستم ایمنی در هر یک از اجزای مختلف بدن به‌خصوص در سطوح در هر یک از اجزای مختلف بدن خود را دارا می‌باشد. این ویژگی‌ها برای محافظت در مقابل انواع مختلف میکروب‌ها که اغلب در این مناطق حضور دارند و هم‌چنین اطمینان از القای تحمل در مقابل موجودات غیربیماری‌زا که روی سطوح اپی‌تلیال و در مجاری اعضای مخاطی یافت می‌شوند، ضروری می‌باشد (جدول ۱-۱۴). سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی که در یک جایگاه آناتومیک مشخص کارهای ویژه‌ای را انجام می‌دهند، سیستم ایمنی ناحیه‌ای می‌گویند. بیش‌تر مطالب این فصل درباره با ویژگی‌های اختصاصی این سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای می‌باشد. در پایان این فصل بعضی از بافت‌ها را که در شرایط عادی پاسخ‌های ایمنی در آن‌ها صورت نمی‌گیرد و مناطق ممتاز ایمنی خوانده می‌شوند را از پیشگاه دیدگانتان خواهیم گذراند.

ویژگی‌های عمومی ایمنی در سدهای اپی‌تلیال

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای شامل سیستم ایمنی مخاطی که از سدهای مخاطی گوارشی، تنفسی و ادراری ـ تناسلی محافظت می‌کند، و هم‌چنین سیستم ایمنی در پوست (جلد) می‌باشد. سیستم ایمنی گوارشی بیش‌ترین اندازه و پیچیدگی را دارا می‌باشد. با اندازه‌گیری تعداد لنفوسیت‌هایی که در این بافت قرار دارند و مقدار آنتی‌بادی که ساخته می‌شود، می‌توان گفت سیستم ایمنی گوارشی

جدول ۱-۱۴. ویژگی‌های ایمنی ناحیه‌ای

ناحیه	چاش‌های ویژه	ویژگی‌های اختصاصی از لحاظ آناتومی	مولکول‌های اختصاصی فعالیت‌ها
مجرای گوارشی	تحمل در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی تحمل در مقابل میکروب‌های همسفره اما پاسخ درمقابل عوامل بیماری زای نادر ناحیه سطحی وسیع	لوزه‌ها پلاک‌های پی‌یر فولیکول‌های آستر مخاط	سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای: ترشح موکوس سلول‌های M: برداشت آنتی‌ژن‌ها از سطح مجرا سلول‌های پانت: تولیددفنسین IgA و IgM ترشحی: خنثی‌سازی میکروب هار در مجرا زیرگروه‌های DC: برداشت آنتی‌ژن‌های مجرا، برداشت آنتی‌ژن‌ها در لامینا پروپریا، القای تحمل در سلول‌های T، فعال‌ساز سلول‌های T اجرایی، القای تعویض نوع آنتی‌بادی به IgA در سلول‌های B، نشانه‌گذاری سلول‌های T و B برای لانه‌گزینی در روده
سیستم تنفسی	قرارگرفتن در معرض مخلوطی از عوامل بیماری‌زای موجود در هوا، میکروب‌های بی‌آزار و ذرات معلقدر هوا	آدنوئیدها لوزه‌ها	سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار تنفسی: تولید موکوس و دفنسین و حرکت موکوس به همراه میکروب‌ها و ذرات به‌دام افتاده در آن به‌سمت خارج از راه‌های هوایی IgA، IgM و IgG ترشحی: خنثی‌سازی میکروب‌های خارج از سد اپی‌تلیالی
سیستم ایمنی پوستی	ناحیه سطحی بسیار بزرگ	سد سلول‌های اپی‌تلیال سنگ‌فرشی چند لایه کراتینه کننده	کراتینوسیت‌ها تولید کراتین، ترشح سایتوکاین و دفنسین سلول‌های لانگرهانس: برداشت آنتی‌ژن‌های اپیدرمی زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک: برداشت آنتی‌ژن‌های جلدی، القای تحمل در سلول‌های T، فعال‌سازی سلول‌های T اجرایی و نشانه‌گذاری سلول‌ها برای لانه‌گزینی در پوست

تصویری کوچک از همه اجزای ایمنی درکنار هم می‌باشد. تعداد لنفوسیت‌ها در مخاط روده انسان $۵۰×۱۰^{۹}$ عدد برآورد می‌شود (جدول ۲-۱۴). اختصاص دادن بخش زیادی از اجزای سیستم ایمنی در روده بازتابی از بزرگی اندازه و وسعت مخاط در روده‌ها، که توانایی آن را برای کارکرد اصلی یعنی جذب، به حداکثر می‌رساند و هم‌چنین مقاومت در مقابل هجوم تریلیونی باکتری‌هایی که در مجرای روده قرار دارند، می‌باشد. پوست سطح وسیعی است که باید به‌صورت سدی در مقابل میکروب‌های محیط که به راحتی در سطح خارجی آن قرار می‌گیرند، محافظت ایجاد کند. تعداد کل لنفوسیت‌هایی که در پوست حضور دارند $۲۰×۱۰^{۹}$ عدد برآورد می‌شود. نزدیک به دو برابر لنفوسیت‌هایی که در گردش خون هستند (بازگشت به جدول ۲-۱۴). ویژگی‌های مختلف فیزیکی مخاط (نرمی، رطوبت و گرمی) و پوست (سفتی، خشکی و سردی) موجب ساکن‌شدن میکروب‌های مختلف در این نواحی می‌شود. بنابراین تفاوت ویژگی‌های سیستم ایمنی در این دو بافت دور از انتظار نیست.

جدول ۲-۱۴. تعداد لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف

طحال	$۷۰×۱۰^{۹}$
گره‌های لنفاوی	$۱۹۰×۱۰^{۹}$
مغز استخوان	$۱۰×۱۰^{۹}$
خون	$۱۰×۱۰^{۹}$
پوست	$۲۰×۱۰^{۹}$
روده	$۵۰×۱۰^{۹}$
کبد	$۱۰×۱۰^{۹}$
ریه‌ها	$۳۰×۱۰^{۹}$

سیستم ایمنی در سدهای اپی‌تلیال از یک سازماندهی آناتومیک بهره می‌برد که عبارتند از: سد اپی‌تلیالی بیرونی که کار اصلی آن جلوگیری از هجوم میکروب‌ها می‌باشد. بافت پیوند زیرین سد اپی‌تلیال که دارای انواع مختلفی از سلول‌ها بوده و هم‌چنین گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده که با فاصله از این دو ناحیه قرار گرفته و برای القای پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در مقابل تهاجم میکروب‌هایی که از سدهای مختلف عبور کرده‌اند را آغاز و تقویت می‌کنند. سد اپی‌تلیالی ممکن است دارای چندین لایه ضخیم، مانند پوست، یا به‌صورت تک لایه‌ای که در زیر لایه اپی‌تلیال قرار گرفته، مانند درم در پوست یا آستر مخاط یا در روده شامل تعداد زیادی لنفوسیت‌های پراکنده، سلول‌های دندریتیک (DCs)، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها بوده که واسطه پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بازوی اجرایی ایمنی تطبیقی می‌باشند. در بافت‌های مخاطی نیز مجموعه سازمان‌یافته بدون کپسولی از بافت‌های لنفوئید یافت می‌شود که فقط در زیر سد اپی‌تلیالی قرار دارند و شامل لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشند. این مجموعه از سلول‌های ایمنی اغلب به‌عنوان **بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط** (MALT) نامیده می‌شوند که جایگاه‌هایی برای القای پاسخ‌های اختصاصی ایمنی تطبیقی ویژه مخاط می‌باشند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای افزون بر MALT در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده که خارج از محدوده سد بافتی قرار دارند، اتفاق می‌افتد. در پوست و بافت‌های مخاطی، آنتی‌ژن‌هایی که در خارج از محدوده سد اپی‌تلیالی قرار دارند از طریق سلول‌های اختصاصی برداشت‌کننده آنتی‌ژن که در اپی‌تلیوم جای دارند، گرفته شده و تحویل MALT یا گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده داده می‌شوند.

هر یک از سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دربرگیرنده انواع سلول‌ها و مولکول‌های اختصاصی می‌باشند که در دیگر نواحی به‌صورت فراوان یافت نمی‌شوند. انواع سلول‌هایی که محدود به یک یا چندین سیستم ایمنی ناحیه‌ای می‌باشند. در سراسر سیستم ایمنی یافت نمی‌شوند که از آن جمله می‌توان به انواع مختلف سلول‌های دندریتیک (مانند سلول‌های لانگرهانس در پوست)، سلول‌های انتقال‌دهنده آنتی‌ژن (سلول‌های M در روده)، لنفوسیت‌های T (لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ در اپی‌تلیال) و زیرگروه‌هایی از لنفوسیت‌های B (مانند لنفوسیت‌های B و پلاسماسل‌هایی که در بافت‌های مخاطی ساکن شده‌اند و IgA تولید می‌کنند و سلول‌های لنفوئید ذاتی گوناگونی، اشاره کرد. ویژگی‌های بی‌همتای آناتومیک و انواع سلول در هر بافت، ویژگی‌های کاربردی خاصی را به آن بافت می‌بخشد. برای نمونه، برداشت آنتی‌ژن در روده و انتقال آن‌ها به بافت‌های لنفوئید ثانویه به انواع سلول مستقر در آن‌جا و راه‌های ورود به سیستم لنفاوی بستگی دارد که برحسب این که در پوست یا اعضای درونی رخ دهد، متفاوت می‌باشند. افزون بر این، ساختارهای MALT در مناطق مختلف روده و دیگر اعضا مخاطی، ویژگی‌های جداگانه‌ای دارند.

لنفوسیت‌های اجرایی که در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده یا MALT مربوط به یک سیستم ایمنی ناحیه‌ای خاص به‌وجود می‌آیند (برای نمونه پوست یا روده کوچک) به خون وارد شده و به‌طور ترجیحی در همان عضو (برای نمونه درم یا آستر مخاط) لانه‌گزینی می‌کنند. مهاجرت و جای‌گیری زیرگروه‌های لنفوسیت‌ها به بافت‌های گوناگون به‌طور ویژه‌ای به سازوکارهای لانه‌گزینی اختصاصی هر بافت وابسته است که این زیرگروه‌ها را از خون به بافت‌های خاص هدایت می‌کنند. در ادامه همین فصل با جزئیات بیش‌تر در این رابطه بحث خواهیم کرد.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دارای عملکردهای مهم تنظیمی بوده که از پاسخ‌های ناخواسته و مقابل میکروب‌های غیربیماری زا و مواد خارجی که در سدهای مختلف حضور دارند جلوگیری می‌کند. واضح‌ترین مثال در این خصوص در سیستم ایمنی وابسته به روده مشاهده می‌شود، به این صورت که پاسخ‌های ایمنی در مقابل باکتری‌های همسفره[1] واقع در مخاط روده و هم‌چنین مواد غذایی خارجی نسبت به باکتری‌های بیماری‌زا از شدت و تکرار کم‌تری برخوردار می‌باشند. سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مقابل میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زا و مواد خارجی غیرمضر در دیگر نواحی بدن از

1. Commensal

جمله پوست، ریه و مجاری ادراری ـ تناسلی کـه اسـتریل نیستند و به‌طور مداوم با محیط خارج در ارتباط هستند، از اهمیت زیـادی بـرخـوردار است. بـا ایـن مـقدمه جـزئیات ویــژگی‌های مــتفاوت در هـر یک از سـیستم‌های ایـمنی ناحیه‌ای مختلف با بزرگ‌ترین آن‌ها آغاز می‌گردد.

ایمنی در سیستم گوارشی

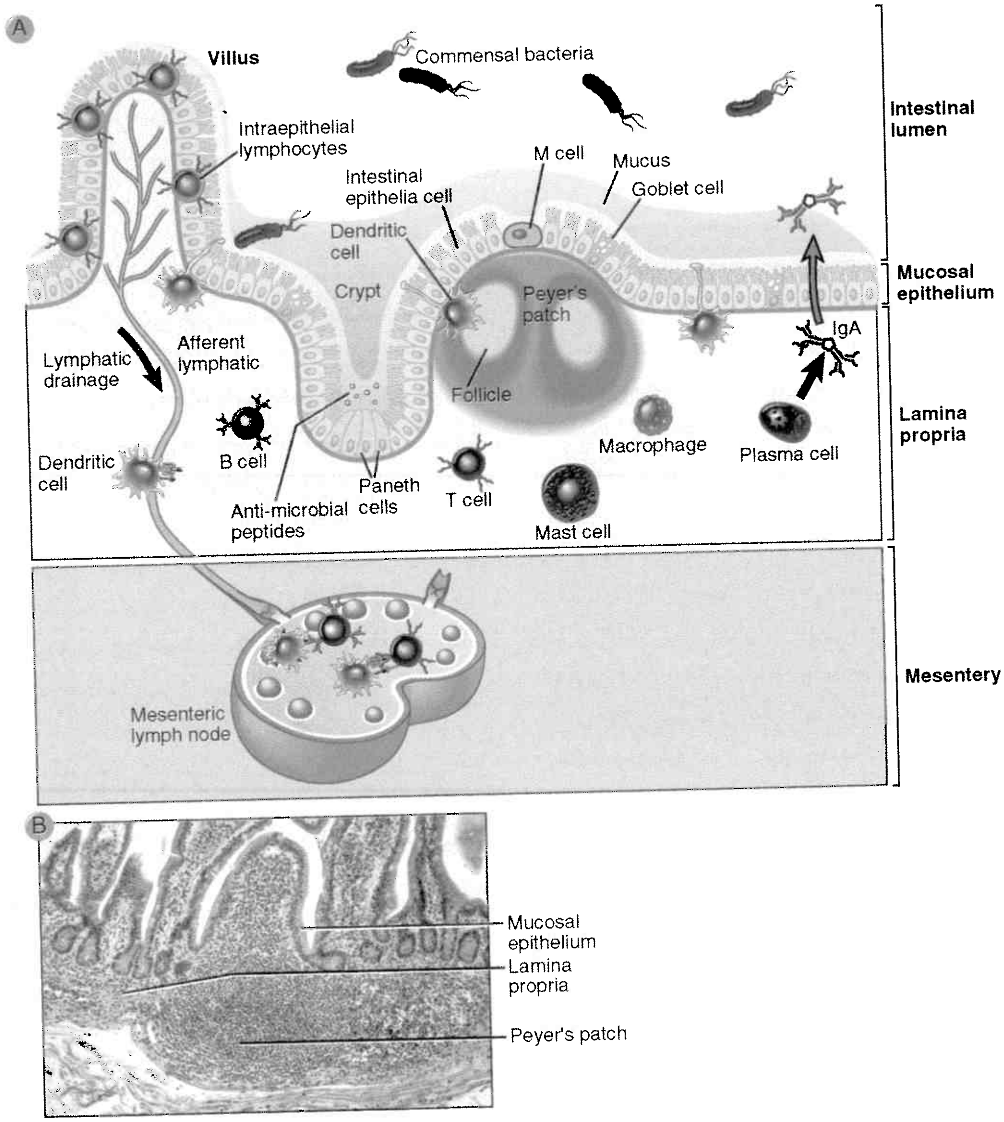
سیستم ایمنی گوارشی هـمانند دیگـر بـافت‌های مـخاطی دارای ساختاری شبیه لوله است و از لایه‌ای از سـلول‌های اپی‌تلیال به هم پیوسته ساخته شده که روی غشای پایه قرار گرفته و سدی فیزیکی در مقابل مـحیط خـارجـی فـراهـم می‌کند. در زیر این لایه اپی‌تلیالی، لایه‌ای از بافت پیوندی نرم قرار گرفته است که در روده آستر مخاط[1] نامیده شده و در بر گیرنده رگ‌های خونی و لنفاوی و هم‌چنین بافت‌های لـنفوئید وابسـته بـه مـخاط (MALT) مـی‌باشد (شکـل ۱-۱۴). ناحیه زیر مخاط، لایه‌ای فشرده از بـافت پـیوندی است که مـخاط را بـه لایـه‌ای از عـضلات صـاف مـتصل می‌کند.

از نگاه ایمنی شناسان مجرای گوارشی دو ویژگی قابل ملاحظه دارد: نخست این‌که، مجموع لایه مخاطی در روده کوچک و بزرگ سطحی بیش از ۲۰۰ مترمربع دارنـد (بـه اندازه یک زمین تنیس) که این سطح اغلب از پرزهای ریـز روده کوچک ساخته شده است. دوم این‌که، مـجرای روده محلی است برای قرارگرفتن میکروب‌ها که تعداد زیادی از این ارگانیسم‌ها به همراه غذا وارد می‌شوند و اغلب به‌طور پیوسته در حال رشد و تکثیر در سطح مخاط هستند و در افـراد سـالم تـحت عـنوان مـیکروب‌های هـمسفره گـفته مـی‌شوند. بـه‌طور تـقریبی بـیش‌تر از ۵۰۰ گـونه مـختلف باکتری در روده پستانداران ساکن هستند که تعدادی معادل 10^{14} سلول را تشکیل می‌دهند. این تعداد از باکتری‌ها ۱۰ برابر تعداد کل سلول‌های بدن انسـان است کـه تـعدادی از میکروب‌شناسان با زیرکی از این موضوع استفاده می‌کنند و اظهار می‌دارند که در حقیقت فقط ۱۰ درصد از بدن ما انسان بـوده و ۹۰ درصـد بـقیه را بـاکـتری‌ها تشکـیل مـی‌دهند. نتیجه‌ای که از این موضوع حاصل مـی‌شود ایـن است کـه باکتری‌های همسفره دارای چندین عملکرد تـخصص‌یافته هسـتند، از جـمله تـجزیه تـرکیباتی از رژیـم غـذایـی کـه سلول‌های بدن انسان قادر به تجزیه آن‌ها نمی‌باشند. اگرچه باکتری‌های همسفره دارای چندین عملکرد تـخصص‌یافته هســتند، از جـمله تـجزیه رکیباتی از رژیـم غـذایـی کـه سلول‌های بدن انسان قادر به تجزیه آن‌ها نمی‌باشند. اگرچه باکتری‌های هـمسفره هـنگامی کـه در خـارج از سـدهای مخاطی روده قرار گرفته باشند، مفید هستند. اما هنگامی که از سدهای مخاطی عبور کرده و وارد جریان خون شوند و یا از دیواره روده عبور کـنند، بـرای مـیزبان‌هایی کـه سـیستم ایمنی آن‌ها ضعیف است، خطرناک بوده و بـالقوه کشـنده هستند. سطح وسیع و تراکم زیـاد بـاکـتری‌های هـمسفره مخاطی در روده بیانگر خطری دائمی بوده که باید در مقابل آن محافظت به‌عمل آید. افزون بر این میکروارگـانیسم‌های بیماری‌زای غیرهمسفره اگر همراه آب یا غـذای آلوده وارد روده شـونـد مـوجب تـنوع در تـرکیب مـیکروارگـانیسم‌ها می‌شوند که فلور جدید ایجاد می‌کنند. ایـن ارگـانیسم‌های بیماری‌زا از جمله باکـتری‌ها، ویـروس‌ها، تک یـاخته‌ها و کرم‌هـای انگـلی اغـلب بـدون تـهاجم بـه لایـه اپـی‌تلیال بیماری‌های چشمگیری ایجاد نموده، حتی اگر تعداد کمی از مــیکروب‌های درون مـجرای روده بـاشند. بـرای حـفظ سلامتی سیستم ایمنی مخاطی بـاید قـادر بـه شـناسایی و حذف این تعداد اندک از ارگانیسم‌های بیماری‌زا در حضور انبوه میکروب‌های غیربیماری‌زا باشد.

این تقابل بین سیستم ایمنی و میکروب‌ها با تکامل در تنظیم مجموعه‌ای از شـیوه‌های شـناسایی سـیستم ایـمنی ذاتی و تطبیقی و هم‌چنین سازوکارهای اجرایی آن‌ها که در ادامه بحث خواهد شد، همراه است. برخـی از ایـن مـوارد به‌خوبی شناخته شده‌انـد و بـقیه در حـال مـطالعه بـوده و به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند. تعداد زیادی از ویژگی‌های سیستم ایمنی گوارشی با دیگر بـافت‌های مـخاطی مشـابه بوده و تأکید ما بیش‌تر بر ویژگی‌هایی خواهد بود که جـزء ایــن ویـژگی‌های عـمومی نـباشد. مـتأسفانه عـفونت‌های روده‌ای با ارگانیسم‌های بیماری‌زا به‌طور مکرر اتفاق می‌افتد و سیستم ایمنی مخاطی توانایی کـنترل آن‌هـا را نـدارد بـه همین دلیل هر سال این عفونت‌های منجر به مرگ میلیون‌ها نفر در سراسر جهان می‌شود.

---

1. Lamina propria



شکل ۱-۱۴. سیستم ایمنی گوارشی. A. تصویر شماتیک از اجزای سلولی سیستم ایمنی مخاطی در روده. **B.** تصویر میکروسکوپی از بافت لنفوئید در روده انسان. این چنین مجموعه‌ای از بافت لنفوئید در سرتاسر مجرای گوارشی یافت می‌شود.

ایمنی ذاتی در مجرای گوارشی

سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای که در سطح روده کوچک و بزرگ قرار گرفته و بخشی جدایی‌ناپذیر از سیستم ایمنی ذاتی را در بافت‌های گوارشی تشکیل می‌دهند، در پاسخ به عوامل بیماری‌زا شرکت می‌کنند و در مقابل ارگانیسم‌های همسفره تحمل ایجاد می‌نمایند. این سلول‌ها هم‌چنین در برداشت آنتی‌ژن‌ها و عرضه آن‌ها به سیستم ایمنی تطبیقی در روده فعالیت می‌کنند. انواع مختلفی از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای در این نواحی وجود دارند که همگی از پیش‌سازی مشترک در کریپت‌های

موجود در غدد روده‌ای منشأ می‌گیرند. در میان این سلول‌ها، سلول‌های مختلفی یافت می‌شود، از جمله سلول‌های جامی[1] ترشح‌کننده موکوس که در سطح پرزهای روده‌ای قرار دارند، سلول‌های اپی‌تلیال ترشح‌کننده و جاذب سایتوکاین، سلول‌های M گیرنده آنتی‌ژن که در ساختارهای گنبدی شکل اختصاصی روی بافت‌های لنفوئید قرار گرفته‌اند و سرانجام سلول‌های پانت تولیدکننده پپتیدهای ضدمیکروبی که در زیر کریپت‌ها یافت می‌شوند. همه این انواع سلولی از راه‌های مختلف برای ایجاد سد در مخاط* مشارکت دارند که در ادامه تشریح خواهند شد.

نقش محافظتی ایمنی ذاتی در روده از طریق سدهای فیزیکی و شیمیایی که با سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و ترشحات مخاطی آن‌ها فراهم شده، القا می‌شود. پروتئین‌های تشکیل‌دهنده اتصالات محکم بین سلولی از جمله Zonula occludens-1 و Claudin‌ها سلول‌های اپی‌تلیال را به‌صورت منظم در کنار هم نگه داشته و از ورود باکتری‌ها و اتصال آن‌ها به PAMPها برای درون شدن به آستر مخاط جلوگیری به‌عمل می‌آورند. افزون بر این سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی مواد ضدمیکروبی (مانند دفنسین‌ها) را می‌سازند (بازگشت به فصل ۴). هم‌چنین انواع مختلفی از سلول‌ها در مخاط قرار گرفته‌اند، مانند سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها که توانایی پایدارکردن پاسخ‌های التهابی و ضدویروسی را دارند. اغلب این پاسخ‌ها با گیرنده‌های شناسایی الگو که PAMPها را درگیر می‌کنند، القا می‌شوند. این موضوع در فصل چهارم به‌طور مفصل شرح داده شده است. یکی از نکات جالب این است که برخی از گیرنده‌های ایمنی ذاتی که سبب القای التهاب در دیگر اعضای بدن می‌شوند، در روده پاسخ‌های ضدالتهابی را القا می‌کنند. در این قسمت ویژگی‌های ایمنی ذاتی که مختص روده هستند، بحث خواهد شد.

چندین پروتئین مختلف به شدت گلیکوزیله که موسین نام دارند، سد فیزیکی چسبنده ایجاد کرده که مانع از تماس میکروب‌ها با سلول‌های مجرای گوارشی می‌شوند. موسین‌ها شامل تعداد زیادی از الیگوساکاریدهای دارای اتصالات O-linked هستند که به‌صورت گلیکوپروتئین‌های ترشحی و سطح سلولی یافت می‌شوند. موسین‌های ترشحی شامل MUC2 ،MUC5 و MUC6 بوده که ژلی آب‌دار با ضخامت ۳۰۰ تا ۷۰۰ میکرومتر ایجاد کرده و مانع از تماس میکروب‌ها با سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند و هم‌چنین با ایجاد نوعی ماتریکس، پپتیدهای ضدمیکروبی ترشح‌شده از سلول‌های اپی‌تلیال در آن قرار می‌گیرند. برخی از موسین‌ها نقش دام را بازی می‌کنند، به این صورت که از سطح سلول‌های اپی‌تلیال جداشده و به پروتئین‌های اتصالی که میکروب‌ها از آن‌ها برای اتصال به غشای سلولی استفاده می‌کنند متصل می‌شوند. افزون بر موسین‌های ترشحی در سطح قاعده‌ای سلول‌های اپی‌تلیال گوارشی، موسین‌های متصل به پروتئین‌های غشایی قرار دارند و شامل MUC1، MUC3A/b ،MUC12 ،MUC13 و MUC17 می‌باشند. این دسته از موسین‌ها با گلیکولیپیدهای مختلف در غشای سلولی ترکیب شده تا لایه‌ای ماکرومولکولی با عنوان گلیکوکالیکس در سطح سلول‌های اپی‌تلیال ایجاد کند. ضخامت این لایه از ۳۰ تا ۵۰۰ نانومتر در مناطق مختلف متغیر است. گلیکوکالیکس همانند موکوس‌های ترشحی، سدی فیزیکی برای جلوگیری از اتصال میکروب‌ها با سلول‌های اپی‌تلیال ایجاد می‌کند.

سد مخاطی روده در پاسخ به پیام‌های گوناگون محیطی و ایمنی که موجب افزایش سریع کارکردهای سد مخاطی می‌شوند، دچار بازسازی[2] و تغییرات شیمیایی می‌گردد. موسین‌ها به‌طور پیوسته ازسلول‌های اپی‌تلیال سطحی و هم‌چنین گره‌های زیرمخاطی در مجرای گوارشی تولید می‌شوند و هر ۶ تا ۱۲ ساعت مولکول‌های موسین جدید جایگزین موسین‌های قبلی می‌گردند. چندین محرک مختلف محیطی یا ایمنی موجب افزایش کارآمد در تولید موسین می‌شوند. این محرک‌ها شامل سایتوکاین‌ها (IL-1، IL-4، IL-6، IL-9، IL-13 و TNF و اینترفرون‌های نوع ۱). فرآورده‌های نوتروفیل‌ها (مانند الاستاز و پروتئین‌های چسبندگی به میکروب‌ها می‌باشد. این محرک‌ها نه تنها موجب افزایش بروز ژن موسین‌ها

1. Goblet cells

* Mucos به معنای مخاط اما Mucus به معنای موکوس می‌باشد. [مترجم]

2. Turover

می‌شوند بلکه گلیکوزیلاسیون موسین‌ها را از طریق تغییر در بروز آنزیم کارآمد در گلیکوزیل ترانسفراز، تغییر می‌دهند. تغییر در مقدار و گلیکوزیله‌شدن موسین‌ها موجب افزایش عملکرد سد مخاطی در مقابل عوامل بیماری‌زا می‌شود.

دفنسین‌های تولیدشده از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های مجرا ایجاد نموده و نقص در تولید آنها با تهاجم باکتری‌ها و بیماری التهابی روده همراه می‌باشد. دفنسین‌ها پپتیدهایی هستند که از سلول‌های مختلفی در بدن تولید شده و دارای آثار سمی کشنده بر میکروب‌ها می‌باشند. این فعالیت از طریق داخل‌شدن به آن‌ها و از بین بردن یکپارچگی غشای فسفولیپید خارجی اعمال می‌شود (بازگشت به فصل ۴). مهم‌ترین دفنسین‌ها دو نوع با نام دفنسین انسانی نوع ۵ (HD5) و ۶ (HD6) از دیگر انواع بیش‌تر تولید می‌شوند. دفنسین‌ها به‌صورت پروتئین پیش‌ساز غیرفعال از سلول‌های پانت واقع در قاعده کریپت‌های بین پرزها تولید می‌شوند. نوع غیرفعال HD5 و HD6 از طریق برشی آنزیمی با آنزیم تریپسین به نوع فعال تبدیل می‌شوند. سلول‌های پانت تریپسین را هم تولید می‌کنند. در کولون β-دیفنسین‌ها در سلول‌های اپی‌تلیال جذب‌کننده در کریپت‌های روده ساخته می‌شوند، یعنی به صورت پیوسته و بعضی دیگر در پاسخ به IL-1 یا باکتری‌های مهاجم ساخته می‌شوند. افزون بر این، نوتروفیل‌ها هم دارای گرانول‌های غنی از α- دفنسین هستند که در عملکردهایی ضدمیکروبی در همراهی با دیگر منابع تولیدکننده α-دفنسین در کنترل عفونت در دیواره مشارکت دارند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که نقص در دفنسین تولیدشده از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای در ایجاد بیماری کرون (Crohn's) کارآمد است. کرون نوعی بیماری التهابی مزمن است که می‌تواند سراسر مجرای گوارشی را درگیر کند.

هم‌چنین سلول‌های پانت# و دیگر سلول‌های اپی‌تلیال روده یک لکتین نوع C به نام پروتئین **بازسازی‌کننده مشتق از جزیره**[1] ($REGIII\gamma$) را ترشح می‌کنند که کلنی‌سازی باکتری‌ها را در سطح اپی‌تلیال مهار می‌کند. $REGIII\gamma$ و همسان (هومولوگ) انسانی آن یعنی $REGIII\alpha$ به پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم منفی متصل می‌شوند. بروز $REGIII\gamma$ در سلول‌های اپی‌تلیال روده نیازمند پیام‌رسانی TLR در پاسخ به ارگانیسم‌های همسفره می‌باشد و ساخت آن پس از کلونیزه‌شدن و عفونت با عوامل بیماری‌زا، افزایش می‌یابد.

گیرنده‌های شبه Toll (TLR) و گیرنده‌های شبه NOD درون سیتوپلاسمی (NLR) در سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شوند که موجب تقویت پاسخ‌های ایمنی در مقابل عوامل بیماری‌زای مهاجم شده و هم‌چنین تنظیم‌کننده‌هایی برای محدود کردن پاسخ‌های التهابی بر ضد باکتری‌های همسفره هستند. در فصل چهارم، TLRها و NLRها به‌عنوان گیرنده‌های سلولی برای PAMPها تولیدشده از میکروب‌ها شرح داده شد که در اثر تحریک، پیام‌هایی را ایجاد می‌کنند که سبب تقویت التهاب و ایجاد پاسخ‌های ضدویروسی می‌شود. بیش‌تر باکتری‌های درون مجرا روده غیربیماری‌زا می‌باشند، البته اگر در خارج از سدهای اپی‌تلیال قرار گرفته باشند. اگرچه ممکن است این باکتری‌ها، همانند باکتری‌های بیماری‌زا، گیرنده‌های PAMP از قبیل لیپوپلی‌ساکارید، پپتیدوگلیکان، GpG DNA و فلاژلین را بروز دهند. پاسخ‌های التهابی که در آن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای شرکت می‌کنند، می‌توانند در عملکرد این سلول‌ها به‌عنوان سدی دفاعی اختلال ایجاد کند و منجر به تهاجم باکتری‌ها و التهاب آسیب‌شناختی شود، بنابراین جای شگفتی نیست اگر سیستم کنترلی دقیق برای محدود کردن پاسخ‌های التهابی تحریک شده با TLRها برای باکتری‌های همسفره در این مناطق حضور داشته باشد. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای طیف گسترده‌ای از TLRها را بارز می‌کنند که شامل گیرنده‌های شبه Toll ۲، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۹ که در نواحی مختلف روده بروز می‌یابند، می‌باشد. اتصال برخی از این TLRها به لیگاندهایشان موجب فسفوریلاسیون و سازمان‌دهی مجدد در پروتئین‌های اتصال سلولی به نام Zona occludens 1 می‌شود که قدرت اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال را افزایش و هم‌چنین با پیام‌دهی از طریق TLRها موجب افزایش تحریک و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. این پاسخ‌های کاربردی به پیام‌دهی از

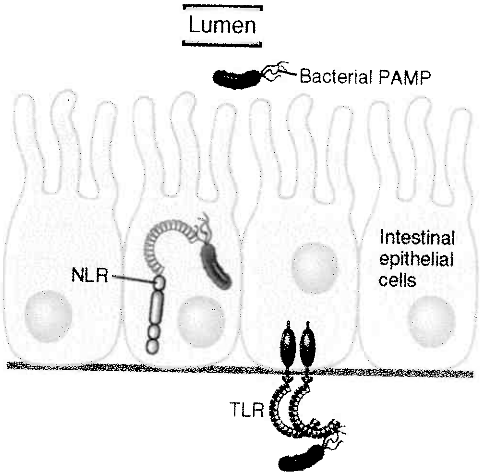
#. Paneth cells

1. Regenerating islet derived protein $III\gamma$

طریق TLRها سبب افزایش فعالیت سد بودن سلول‌های اپی‌تلیال و نه التهاب می‌شوند. پاسخ‌های TLR در روده با تنظیم میزان بروز و همچنین ناحیه‌بندی برای بروز در مناطق معین کنترل می‌شود (شکل ۲-۱۴). برای نمونه، TLR5 که فلاژلین‌های باکتری را شناسایی می‌کند به‌صورت انحصاری در سطح قاعده جانبی[1] سلول‌های اپی‌تلیال بارز می‌شود و فقط به باکتری‌هایی دسترسی خواهد داشت که از سدهای محافظتی عبور کرده باشند. اعضای خانواده گیرنده‌های NLR برای فلاژلین (NAIP و IPAF) در سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیال بروز می‌کنند و پاسخ‌های التهابی را زمانی فعال می‌کنند که باکتری بیماری‌زا یا فرآورده‌های آن‌ها وارد سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیال شود. شواهد موجود نشان می‌دهد تنظیم‌کننده‌های پیام‌دهی برای TLRها در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، آستانه فعالیت و تحریک این سلول‌ها را نسبت به سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک دیگر بافت‌ها برای القای پاسخ‌های التهابی خیلی بالاتر برده است.

در افراد سالم، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای آستر مخاط روده، التهاب را مهار و موجب حفظ هوموستاز می‌شوند. بعضی ماکروفاژهای روده‌ای دارای فنوتایپ بی‌همتایی هستند که این توانایی را به آن‌ها می‌دهد تا بتوانند میکروب‌ها را بلعیده و آن‌ها را از بین ببرند و هم‌زمان سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 را نیز تولید کنند. این فنوتایپ سلولی با TGF-β که در محل موجود است، القا می‌شود. میزان بروی TLR4 در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک که در آستر مخاط قرار دارند در مقایسه با دیگر بافت‌ها کم‌تر است و بروز ژن‌های التهابی در این سلول‌ها اغلب با فرآورده‌های میکروبی مهار می‌گردد. ممکن است این سازوکار در محافظت از آسیب‌های حاصل از التاب در پاسخ به باکتری‌های همسفره و فرآورده‌های آن‌ها در هنگام عبور از سد اپی‌تلیال دخالت داشته باشد.

سلول‌های لنفوئید ذاتی که IL-17 و IL-22 را می‌سازند، به‌طور عمده در مخاط روده‌ای یافت شده و در دفاع ایمنی بر ضد بعضی از باکتری‌ها و همچنین در کارکرد سد اپی‌تلیال مخاطی شرکت می‌کنند. از فصل‌های ۲ و ۴ به یاد داریم که سلول‌های لنفوئید ذاتی، TCRها را



شکل ۲-۱۴. بروز گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو در مخاط روده. گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو که فلاژلین باکتریایی را شناسایی می‌کنند در درون سیتوزول (NLR) یا غشا پایه (TLR5) از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای متمرکز شده‌اند اما در سطح رأسی/مجرایی وجود ندارد و بنابراین میکروب‌های مجاری را شناسایی نمی‌کنند.

بروز نمی‌دهند اما زیرگروه‌های این سلول‌های شبیه زیرگروه‌های سلول‌های T کمکی می‌باشند. گروه سه سلول‌های لنفوئید ذاتی مانند سلول‌های T_H17، IL-17 و IL-22 را ترشح می‌کنند. این سایتوکاین‌ها کارکرد سد مخاطی روده را با تحریک تولید موکوس و دیفنسین‌ها افزایش داده و نیز کارکرد اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال را تقویت می‌کنند. سایتوکاین‌ها نیز انتقال شIg به مجرای روده را افزایش می‌دهند که بخش مهمی از ایمنی تطبیقی در روده می‌باشد و در ادامه توضیح داده می‌شود.

ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی

سیستم ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی دارای ویژگی‌هایی است که از کارکرد سیستم ایمنی تطبیقی در دیگر اعضا مجزا می‌باشد.

* ***نوع اصلی ایمنی تطبیقی در روده ایمنی هومورال***

1. Basolateral

است که میکروب‌های مجرا را به‌صورت مستقیم مورد هدف قرار داده و از ساکن شدن و تهاجم میکروب‌ها به سدهای اپی‌تلیال جلوگیری می‌کند. این عملکرد با آنتی‌بادی دایمر IgA اعمال می‌شود که در مجرا روده ترشح شده یا در شیری که نوزادان آن را دریافت کرده است، وجود دارد (IgA در آغوز (کلستروم) و شیر مادر ترشح می‌شود). مقدار قابل توجهی از IgG و IgM نیز در مجرا روده حضور دارند که در القای ایمنی هومورال در این ناحیه مشارکت دارند.

- **شکل غالب پاسخ ایمنی با واسطه سلولی در این مناطق را سلول‌های T_H17 اجرایی تشکیل می‌دهند.** که بیش‌ترین تعداد زیرگروه سلول T اجرایی یافت شده در مخاط روده می‌باشند.
- **سازوکار اصلی برای کنترل پاسخ‌ها در رودع فعال شدن سلول‌های T تنظیمی (Treg) می‌باشد.** سیستم ایمنی تطبیقی در روده باید به‌صورت مداوم پتانسیل پاسخ ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی و آنتی‌ژن‌های میکروب‌های همسفره را سرکوب کرده و از واکنش‌های التهابی که سدهای اپی‌تلیالی را در بر می‌گیرد، جلوگیری می‌کند. در هیچ نقطه دیگری از بدن این چنین تعهد گسترده در سیستم ایمنی برای حفظ تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خارجی وجود ندارد. سازوکار مهم برای کنترل پاسخ‌های ایمنی در روده فعال‌شدن سلول‌های T تنظیمی (Treg) است. تعداد زیرگروه‌های Treg در بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط (MALT) بسیار بیش‌تر از دیگر اعضای لنفوئید می‌باشد.

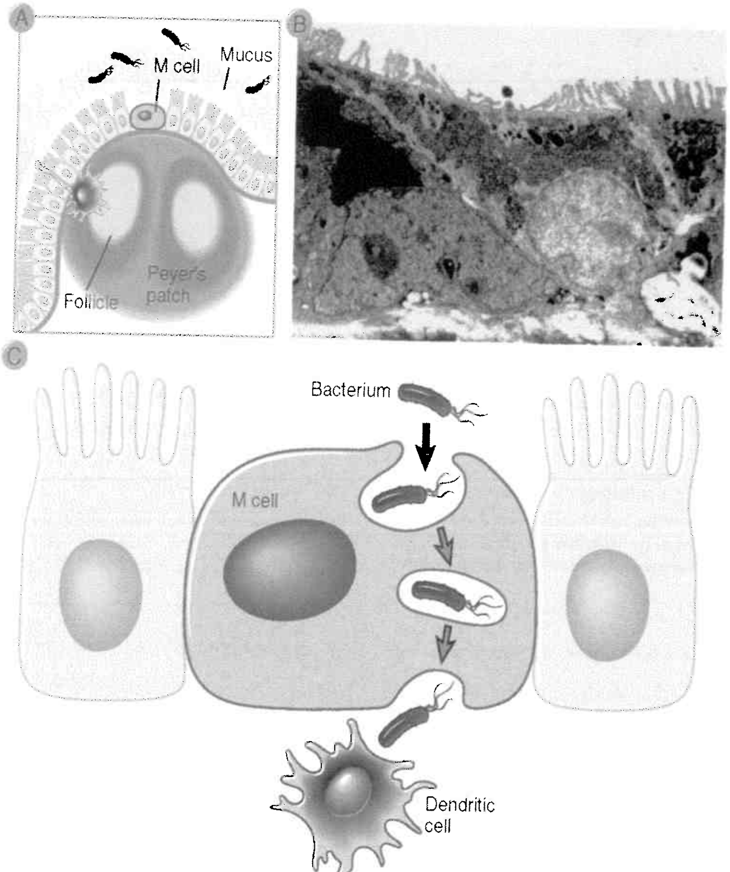
در ادامه در مورد ویژگی‌های اختصاصی ایمنی تطبیقی در سیستم گوارشی که شامل سازمان‌دهی از لحاظ آناتومی، برداشت آنتی‌ژن، لانه گزینی، تمایز لنفوسیت‌ها و تحویل آنتی‌بادی به مجرا می‌شود، بحث می‌گردد.

آناتومی کاربردی سیستم ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی

در این بخش در مورد سازمان‌دهی سلول‌های درون روده‌ها از لحاظ آناتومی و ارتباط این سازمان‌دهی با چگونگی آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و تنظیم این پاسخ‌ها بحث می‌شود. در اصطلاحات عمومی آناتومی کارکردی سیستم ایمنی تطبیقی در روده به‌منظور مقابله با شرایطی که پیش‌تر بیان گردید، یعنی میکروب‌های همسفره فراوان و عوامل بیماری‌زای نادر در خارج از سد اپی‌تلیالی با سطح مقطع زیاد تکامل یافته است.

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در روده در مجموعه سازمان‌دهی شده مجزایی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که هماهنگی تنگاتنگی با لایه اپی‌تلیال مخاطی روده و گره‌های لنفاوی مزانتریک دارند، آغاز می‌شوند (بازگشت به شکل ۱-۱۴). لنفوسیت‌های مبتدی در این جایگاه‌ها در معرض آنتی‌ژن قرار گرفته و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. بافت‌های لنفوئید وابسته به روده در مجاورت با اپی‌تلیوم مخاطی که گاهی بافت لنفوئیدی همراه روده GALT نامیده می‌شود، در واقع همان MALT در سیستم گوارشی است که این دو واژه به‌جای هم استفاده می‌شود. فراوان‌ترین ساختارهای GALT، پلاک‌های پی‌یر[1] می‌باشند که به‌طور عمده در انتهای ایلئوم یافت می‌شوند و هم‌چنین تجمع‌های کوچک از فولیکول‌های لنفاوی یا فولیکول‌های مجزا در آپاندیس و کولون دارای اهمیت می‌باشند. پلاک‌های پی‌یر ساختمانی همانند فولیکول‌های لنفاوی دارند و دارای مراکز زایا که حاوی لنفوسیت‌های B، سلول‌های T کمکی فولیکولی، سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) و ماکروفاژها می‌باشند. مراکز زایای این فولیکول‌ها با سلول‌های B مبتدی فولیکولی از تولیدکننده IgM و IgD احاطه شده است. ناحیه فوقانی فولیکول به نام گنبد (Dome) بین فولیکول‌ها و اپی‌تلیوم قرار گرفته که شامل لنفوسیت‌های B، T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد. در بین فولیکول‌های نواحی اطراف فولیکولی غنی از سلول‌های T قرار دارد، که شبیه به گره‌های لنفاوی است، اما در همه جای GALT نسبت به سلول‌های B به T پنج برابر بیش‌تر از گره‌های لنفاونی است. گره‌های لنفاوی در GALT کپسول ندارند و مسیر تحویل آنتی‌ژن به این گره‌های لنفاوی، به

1. Peyer's patch



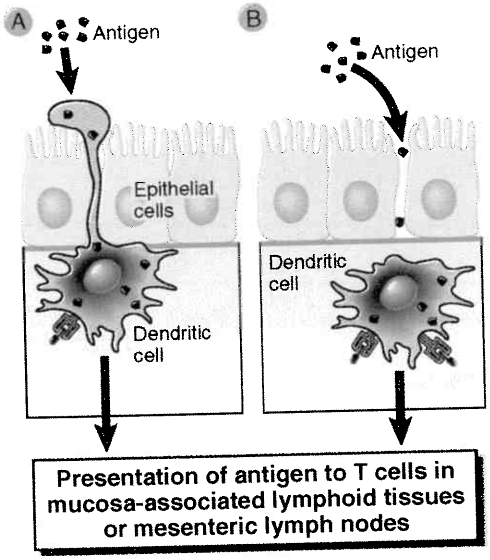
شکل ۳-۱۴. سلول‌های M در روده کوچک. سلول‌های M، سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته‌ای هستند که در اپی‌تلیوم روده کوچک و در روی پلاک‌های پی‌یر و فولیکول لنفاوی آستر مخاط قرار دارند (**A**). برخلاف سلول‌های اپی‌تلیال اطراف که پوشیده از ریز پرزها هستند و فعالیت اصلی آن‌ها جذب است، سلول‌های M پرزهای کوتاه‌تری دارند (**B**). و عمل انتقال میکروب‌ها و مولکول‌ها به شکل دست‌نخورده از سدهای مخاطی به بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط را دارند. جایی که آن‌ها به سلول‌های دندریتیک تحویل داده می‌شود (**C**).

لنف و مسیرهای لنفاوی وابسته نیست. تکامل تجمع‌ها فولیکولی ر GALT مانند پلاک‌های پی‌یر و فولیکول‌های مجزا در آستر مخاط نیاز به سلول‌های القاکننده بافت‌های لنفوئید دارد تا عامل رونویسی RORγT را بروز دهند و هم‌چنین سایتوکاین لنفوتوکسین- بتا (LTβ) را تولید نمایند.

یک مسیر اصلی برای تحویل آنتی‌ژن از مجرا به GALT طریق سلول‌های تخصص یافته‌ای به نام سلول‌های M که در اپی‌تلیوم روده قرار دارند، صورت می‌گیرد (شکل ۳-۱۴). سلول‌های M در ناحیه‌ای از اپی‌تلیوم روده به نام نواحی وابسته به فولیکول یا بخش گنبدی اپی‌تلیوم که روی پلاک‌های پی‌یر و دیگر ساختارهای GALT قرار دارند، یافت می‌شوند. اگرچه سلول‌های M و جمعیت انبوهی از سلول‌های اپی‌تلیال که عملکرد جذبی دارند همگی از پیش‌سازی مشترک منشأ گرفته‌اند، اما سلول‌های M دارای تغییراتی در ساختار خود می‌باشند که این سلول را از دیگر سلول‌های اپی‌تلیوم مجزا

کرده و این تغییرات شامل نازک و کوتاه بودن گلیکوکالیکس سطحی، پرزهای کوتاه و نامنظم (به همین علت microfold نامیده می‌شوند) و دریچه‌های بزرگ در غشای سلولی می‌باشد، که این ویژگی‌ها برداشت آنتی‌ژن از مجرا روده را افزایش می‌دهد. کارکرد اصلی سلول‌های M انتقال درون سلولی مواد مختلف از مجرا روده‌ها، جایی که سدهای اپی‌تلیالی قرار گرفته‌اند، به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که در زیر آن‌ها قرار گرفته‌اند، می‌باشد. سلول‌های M محتویات مجرا را از راه‌های مختلف می‌گیرند که شامل بیگانه‌خواری با روش مشابه ماکروفاژها و اندوسیتوز با واسطه پروتئین‌های کلاترین یا از فاز مایع می‌باشد. این مسیرها قادر به برداشت همه باکتری‌ها، ویروس‌ها و فرآورده‌های میکروبی می‌باشد. سلول‌های M برخلاف سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها توانایی پردازش آنتی‌ژن را ندارند و فقط انتقال آن‌ها را به‌صورت ذرات یا مولکول‌هایی که به شکل وزیکول‌های اندوسیتوزی از سیتوزول عبور داده، بر عهده دارند و بالاخره این وزیکول‌ها را در ناحیه گنبدی ساختارهای GALT از طریق اگزوسیتوز به سلول‌های دندریتیک تحویل می‌دهند. اگرچه سلول‌های M نقش مهمی در القای ایمنی محافظتی در مقابل میکروب‌های داخل مجرا ایفا می‌کنند، اما برخی از میکروب‌ها از این ویژگی سلول‌های M برای تهاجم به سد مخاطی استفاده می‌کنند. بهترین مثال برای توصیف این مسئله، باکتری سالمونلاتایفی موریوم است که همانند عامل بیماری‌زای انسانی سالمونلاتایفی سبب تب تیفوئیدی می‌شود. سلول‌های M لکتین‌های اختصاصی در سطح خود بروز می‌دهند که سبب اتصال اختصاصی باکتری‌ها و به داخل کشیده شدن آن‌ها می‌شود. باکتری‌هایی که برای سلول‌های M سمی هستند شکافی در سد اپی‌تلیوم ایجاد می‌کنند. این شکاف، تهاجم دیگر ارگانیسم‌ها را تقویت می‌کند. احتمال دارد لکتین‌های سلول M عفونت با دسته‌ای از ویروس‌های روده‌ای را تقویت کند.

آن دسته از سلول‌های دندریتیک که در آستر مخاط (لامینا پروپریا) قرار دارند، می‌توانند با استفاده از زوائد سیتوپلاسمی که از بین سلول‌های اپی‌تلیال روده عبور می‌دهند آنتی‌ژن‌های میکروبی موجود در مجرا روده را برداشت نمایند (شکل ۴-۱۴). سلول‌های



شکل ۴-۱۴. نمونه‌برداری از آنتی‌ژن با سلول‌های دندریتیک روده‌ای. سلول‌های دندریتیک در مخاط روده حضور داشته و از آنتی‌ژن‌ها برای عرضه به سلول‌های T موجود در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک، نمونه‌برداری می‌کنند. **A.** بعضی از سلول‌های دندریتیک زوائد دندریتیکی خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به فضای مجرا (لومن) به‌منظور نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌ها، گسترش می‌دهند. ماکروفاژها نیز ممکن است با این حالت از آنتی‌ژن‌های مجرای روده نمونه‌برداری کنند. **B.** دیگر سلول‌های دندریتیک حاضر در آستر مخاط از آنتی‌ژن‌های مشتق از محتویات روده و گذر کرده از سد اپی‌تلیالی نمونه‌برداری می‌کنند.

دندریتیک گیرنده آنتی‌ژن، به تعداد زیاد در قسمت‌های معینی از روده به‌خصوص در انتهای ایلئوم قرار دارند، که در اینجا زوائد سیتوپلاسمی سلول‌های دندریتیک، بدون ایجاد اختلال واضحی در اتصالات محکم، از بین اتصالات بین سلولی اپی‌تلیال عبور کرده و آنتی‌ژن‌های میکروبی را از مجرا روده می‌گیرند. این گروه از سلول‌های دندریتیک گیرنده آنتی‌ژن متعلق به دسته‌ای از سلول‌های دندریتیک مخاطی هستند که پاسخ‌های سلول‌های T اجرایی را آغاز می‌کنند که در ادامه این فصل بحث خواهد شد. برخلاف سلول‌های M، این سلول‌های دندریتیک قادرند آنتی‌ن‌های

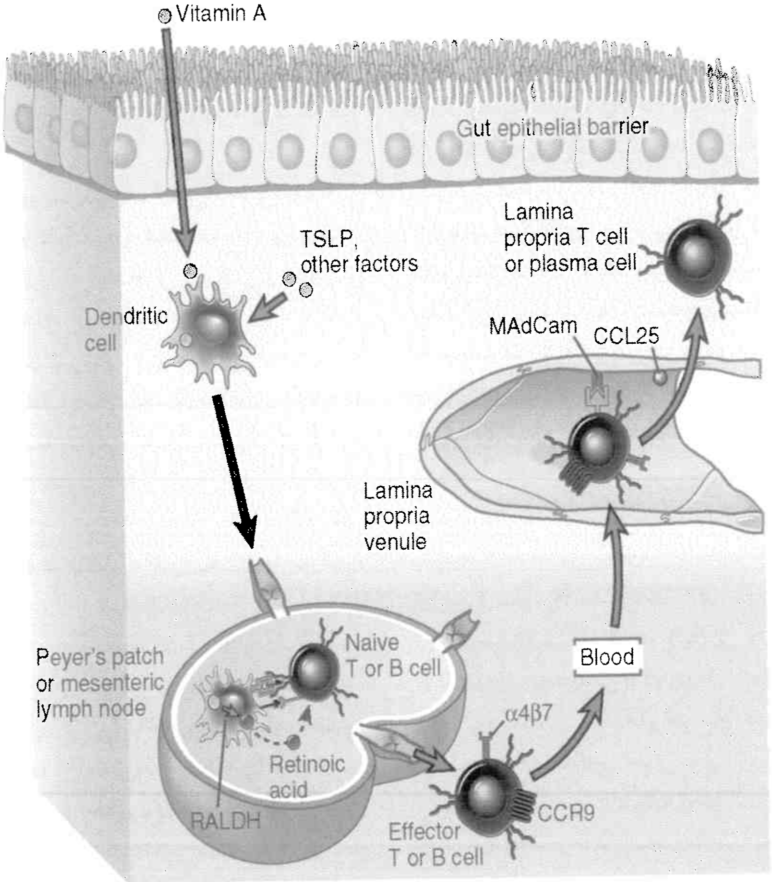
پروتئینی را پردازش نموده و به سلول‌های درون GALT عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک مستقر در آستر مخاط آنتی‌ژن‌هایی را که در بین سلول‌ها وارد می‌شوند، نیز برداشت می‌کنند.

گره‌های لنفاوی مزانتریک آنتی‌ژن‌هایی را که از روده‌های کوچک و بزرگ وارد شده جمع‌آوری می‌کنند و مکانی برای تمایز لنفوسیت‌های اجرایی و تنظیمی بوده که به آستر مخاط باز می‌گردند. ۱۰۰ تا ۱۵۰ گره لنفاوی مزانتریک در بین لایه‌های غشایی مزانتر قرار گرفته‌اند. گره‌های لنفاوی مزانتریک کارکردهایی مشابه با GALT دارند، که شامل تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA و تکامل سلول T اجرایی و تنظیمی می‌باشد. سلول‌های تمایز یافته در گره‌های لنفاوی مزانتریک که در پاسخ به آنتی‌ژن‌های مهاجم که از طریق دیواره روده وارد شده‌اند (عامل بیماری زا یا همسفره)، اغلب به آستر مخاط باز می‌گردند (در ادامه بحث خواهد شد).

لوزه‌های زبانی و کامی ساختارهای لنفاوی بدون کپسول هستند که در زیر اپی‌تلیوم مخاطی سنگ‌فرشی در قاعده زبان و ناحیه حلقی ـ دهانی قرار گرفته‌اند و مکانی برای القای پاسخ‌های ایمنی در مقابل میکروب‌هایی که در حفره دهان قرار می‌گیرند، می‌باشند. این لوزه‌ها به همراه لوزه‌های نازوفارنکس حلقه‌ای از بافت لنفوئید به نام حلقه والدیر[1] تشکیل می‌دهند. بافت لوزه به‌طور معمول دارای فولیکول‌های لنفاوی بوده که مرکز زایا هم دارد. در بافت‌های فولیکولی در سطح اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی چندین فرورفتگی باریک و عمیق ایجاد می‌شود که تحت عنوان کریپت‌ها نام‌گذاری می‌شوند. اگرچه اغلب لوزه‌ها را بخشی از GALT در نظر می‌گیرند اما آن‌ها از GALT مجزا هستند زیرا در دهان که مملو از میکروب‌ها می‌باشد لوزه‌ها به‌جای استفاده از یک لایه سلول‌های اپی‌تلیال از چندین لایه سلول اپی‌تلیال سنگ‌فرشی استفاده می‌کنند (در روده یک لایه سلول‌های اپی‌تلیال قرار دارد). سازوکار برداشت آنتی‌ژن از میکروب‌هایی که در حفره دهانی قرار دارند، هنوز به‌خوبی توصیف نشده است. کریپت‌ها مکان‌هایی هستند که احتمال دارد این وقایع در آن‌جا اتفاق افتد. با وجود این پاسخ لوزه‌های زبانی و کامی به عفونت‌های اپی‌تلیال مخاطی با بزرگ شدن شاخص لوزه‌ها و پاسخ آنتی‌بادی شدید (به‌طور عمده IgA) همراه است. عفونت‌های معمول در کودکان که با بزرگ‌شدن لوزه‌ها همراه هستند، بیش‌تر با استرپتوکوک‌ها و ویروس EBV ایجاد می‌گردند.

لنفوسیت‌های اجرایی که در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک تولید می‌شوند، به‌طور انتخابی با اینتگرین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی نشانه‌گذاری می‌شوند که مخصوص لانه‌گزینی در روده هستند و از طریق جریان خون به آستر مخاط در روده باز می‌گردند (شکل ۵-۱۴). کارکردهای سیستم ایمنی گوارشی به تعداد بسیار زیاد سلول‌های T و سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی بستگی دارد که می‌توانند به آستر مخاط بازگردش داشته و به سرعت به عوامل بیماری‌زا پاسخ دهند. هر دو سلول T اجرایی و سلول B ترشح‌کننده IgA این فنوتایپ لانه‌گزینی در روده را به‌دست می‌آورند. دلیل این تغییراتی است که در مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌های کموکاین در طی فعال شدن لنفوسیت در GALT و گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده به دست می‌آیند. اینتگرین اصلی برای لانه‌گزینی لنفوسیت B و T درروده مولکول $\alpha\beta_7$ است که به پروتئین MadCAM-1 در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی در آستر مخاط روده متصل می‌شوند. برای لانه‌گزینی در روده به گیرنده کموکاینی CCR9 که در سطح سلول‌های T و B بارز می‌شود نیز نیاز می‌باشد. لیگاند CCR9 کموکاین CCL25 است که با سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شود. بروز MadCAM-1 و CCL25 محدود به روده است. لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA در کولون، افزون بر گیرنده‌های قبلی، به مولکول CCR10 که به کموکاین CCL28 متصل می‌شود، نیاز دارد. اما این مولکول، اختصاصی برای مسیر روده نیست زیرا CCL28 در سلول‌های اپی‌تلیال دیگر بافت‌های مخاطی از جمله ریه و مجاری ادراری ـ تناسلی نیز بارز می‌شود. با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بازدارنده اختصاصی برای زنجیره α_4 از مولکول $\alpha_4\beta_7$، بیماران مبتلا به بیماری روده التهابی را درمان می‌کنند، بر این اساس که در این بیماری سلول‌های

---
1. Waldeyer's ring



شکل ۵-۱۴. ویژگی لانه‌گزینی لنفوسیت‌های روده‌ای. ویژگی‌های لنفوسیت‌های اجرایی برای لانه‌گزینی در روده در بافت‌های لنفوئید مشخص می‌شوند که در آن‌جا در اثر تمایز از پیش‌سازهای مبتدی خود ایجاد شده‌اند. سلول‌های دندریتیک در بافت‌های لنفوئید وابسته به روده، شامل پلاک‌های پی‌یر و گره‌های لنفاوی مزانتریک در اثر لنفوپوئیتین استرومال تیموسی (TSLP) و دیگر عوامل که بروز آنزیم رتینالدئید دهیدروژناز (RALDH) (که ویتامین A مواد غذایی را به اسید رتینوئیک RA تبدیل می‌کند) را القا می‌کنند، ایجاد می‌شوند. هنگامی که سلول‌های T و B مبتدی با آنتی‌ژن در GALT فعال می‌شوند، در معرض RA تولیدشده با سلول‌های دندریتیک قرار می‌گیرند که سبب القای بروز گیرنده کموکاینی CCR9 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ روز سلول‌های پلاسماسل و سلول‌های T اجرایی که از این سلول‌های مبتدی حاصل شده‌اند، می‌شود. لنفوسیت‌های اجرایی وارد جریان خون شده و به‌علت بروز کموکاین CC125 (لیگاندی برای CCR9) و مولکول‌های اتصالی MadCAM-1 (لیگاند برای $\alpha_4\beta_7$) در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های آستر مخاط روده باز می‌گردند.

T اجرایی از این اینتگرین برای ورود به بافت‌های روده استفاده می‌کنند (در ادامه این فصل بیماری التهابی روده بیان خواهد شد).

فنوتایپ لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA و سلول‌های T اجرایی برای روده با نشانه‌گذاری از طریق DCها و عملکرد اسید رتینوئیک در خلال فعال‌شدن سلول T ایجاد می‌شود (شکل ۵-۱۴). سلول‌های دندریتیک افزون بر این که تمایز سلول‌های T مبتدی به

سلول‌های اجرایی و سلول‌های B مبتدی به سلول‌های ترشح آنتی‌بادی IgA را تقویت می‌کنند. در روده و گره‌های لنفاوی مزانتریک پیام‌هایی را ایجاد می‌کنند که سبب بروز مولکول‌های $\alpha\beta_7$ و CCR9 در این سلول‌های اجرایی می‌شود. القای این مولکول‌های لانه‌گزینی وابسته به ترشح اسید رتینوئیک از سلول‌های دندریتیک می‌باشد. اگرچه هنوز سازوکار این عملکرد به‌خوبی شناخته نشده است. القای انتخابی لانه‌گزینی در بافت‌های لنفوئید روده برای سلول‌ها این‌گونه توضیح داده می‌شود که بافت‌های لنفوئید و DCهای GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک آنزیم رتینال دهیدروژناز را بارز می‌کنند، آنزیمی که برای تولید اسید رتینوئیک از ویتامین A لازم است، در حالی که DCهای دیگر بافت‌ها این آنزیم را بارز نمی‌کنند. افزون بر این، سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای هم آنزیم رتینالدئید دهیدروژناز (RALDH) تولید کرده که موجب سنتز اسید رتینوئیک می‌شود. براساس ویژگی‌های گفته شده در مورد سیستم ایمنی هومورال روده‌ای این موضوع درک می‌شود که واکسیناسیون از طریق دهان نه فقط موجب گسترش سلول‌های B تولیدکننده IgA می‌شود (در مقایسه با ایمنی‌زایی از طریق زیرجلدی)، بلکه سبب القای بیش‌تر سلول‌های B با شخاص $\alpha_4\beta_7$ می‌شود.

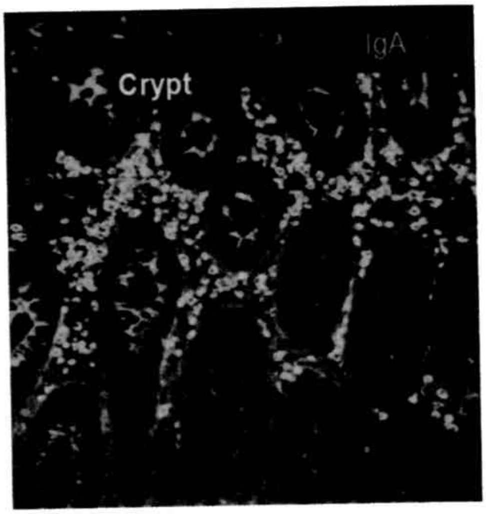
در آستر مخاط و قسمت‌هایی از روده که فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی رخ می‌دهد، لنفوسیت‌های اجرایی DCها و ماکروفاژهای پراکنده یافت می‌شود. همان‌طور پیش‌تر توضیح داده شد لنفوسیت‌های اجرایی تولیدشده در پلاک‌های پی‌یر، ساختارهای GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک می‌توانند به آستر مخاط باز گردند. آستر مخاط با سلول‌های T قادرند به عوامل بیماری زای مهاجم پاسخ دهند و سلول‌های B هم توانایی تولید آنتی‌بادی‌هایی را کسب می‌کنند که به مجرا منتقل شده و مانع تهاجم عوامل بیماری‌زا از طریق خنثی کرد آن‌ها می‌شوند.

ایمنی هومورال در مجرای گوارشی

کارکردهای اصلی ایمنی هومورال در لوله گوارش خنثی‌کردن میکروب‌های درون مجرا است و این کارکرد به‌طور عمده با IgA تولیدشده در GALT و انتقال آن از بیان اپی‌تلیوم مخاطی به درون مجرا، میانجی‌گری می‌شود. مقدار اندک اما ارزشمندی از IgG و IgM هم در مجرا روده ترشح می‌شوند. در درون مجرا آنتی‌بادی‌های IgA، IgG و IgM با اتصال به میکروب‌ها و سموم و خنثی کردن آن‌ها مانع از اتصال‌شان به گیرنده‌های سطحی سلول‌های میزبان می‌شوند. این شکل از ایمنی هومورال را گاهی اوقات ایمنی **ترشحی** نام‌گذاری می‌کنند و به‌طور ویژه‌ای در پستانداران تکامل یافته است. پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های بلعیده‌شده به‌طور عمده IgA است و ایمنی ترشحی، سازوکار محافظتی القاشده با واکسن‌های خوراکی مانند واکسن فلج اطفال می‌باشد. چند ویژگی منحصر به فرد محیط روده منجر به ایجاد سلول‌های ترشح‌کننده IgA می‌گردد که یا در مجرای گوارشی باقی می‌مانند و یا با ورود به گردش خون، دوباره به آستر مخاط روده باز می‌گردند. از این رو سلول‌های ترشح‌کننده IgA در کنار اپی‌تلیوم به‌صورت کارآمدی تجمع‌یافته و مولکول‌های IgA را ترشح می‌کنند که به درون مجرا منتقل می‌شوند.

IgA نسبت به دیگر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی به مقدار بیش‌تری تولید می‌شود. برآورد می‌شود در هر فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی روزانه ۲g آنتی‌بادی IgA ترشح می‌شود که این مقدار ۶۰ تا ۷۰ درصد کل آنتی‌بادی‌های تولیدی را شامل می‌شود. برخی برآورد می‌کنند که ۸۰٪ تمام پلاسما سل‌ها ترشح‌کننده آنتی‌بادی در بدن، IgA می‌سازند (شکل ۶-۱۴). این مقدار زیاد تولید IgA به این دلیل است که تعداد زیادی از پلاسما سل‌های تولیدکننده IgA در GALT قرار دارند. از آن‌جایی که تولید IgA به‌طور عمده در بافت‌های لنفوئید مخاطی صورت می‌گیرد و انتقال آن به داخل مجرا مخاطی به شکل بهینه اتفاق می‌افتد، مقدار این ایزوتایپ را آنتی‌بادی در پلاسما کم‌تر از یک چهارم آنتی‌بادی‌های پلاسما است و در مقایسه با IgG و IgM توانایی اندکی در القای ایمنی هومورال سیستمیک دارد.

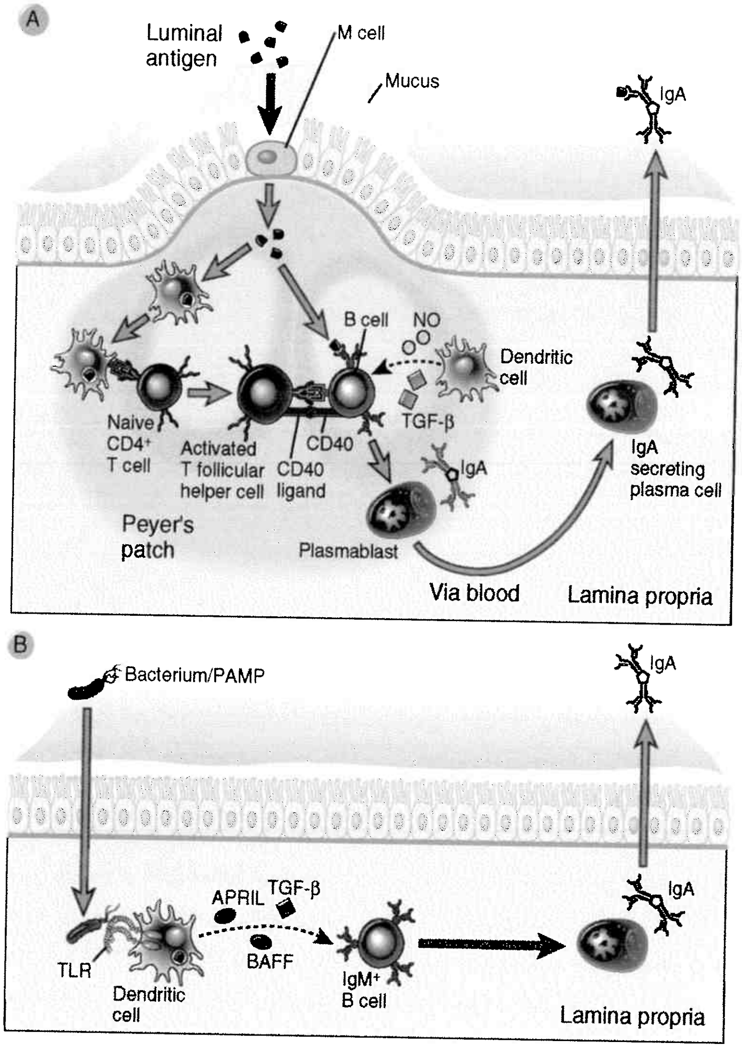
تولید غالب آنتی‌بادی IgA در پلاسما سل‌های روده‌ای تا اندازه‌ای به‌علت القای انتخابی تعویض ایزوتایپ IgA در سلول‌های B واقع در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک می‌باشد. تعویض ایزوتایپ به IgA در روده می‌تواند با سازوکارهای وابسته و غیروابسته به سلول T رخ دهد (شکل ۷-۱۴). در هر دو حالت



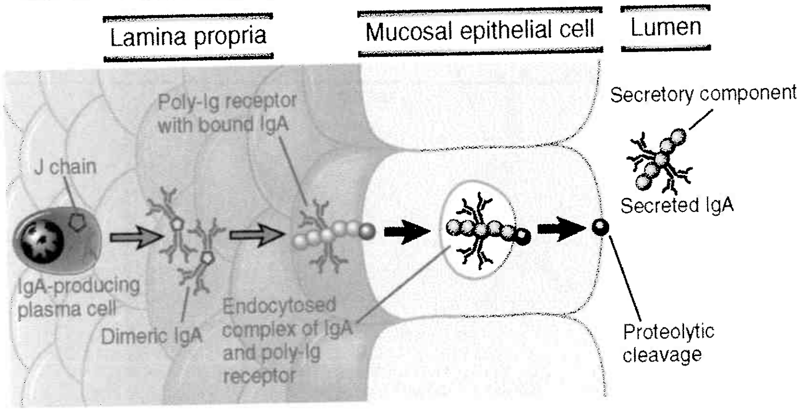
شکل ۶-۱۴. سلول‌های پلاسماسل ترشح‌کننده IgA در روده. فراوانی پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA (سبز) در مخاط کولون در مقایسه با سلول‌های ترشح‌کننده IgG (قرمز) با رنگ‌آمیزی ایمونوفلوئورسانس نشان داده شده است. IgA که در حال ترشح را می‌توان به‌صورت سیتوپلاسم سبزرنگ در بین سلول‌های اپی‌تلیال کریپت مشاهده کرد.

مولکول‌هایی که موجب تعویض ایزوتایپ IgA می‌شوند شامل سایتوکاین‌های محلول و پروتئین‌های غشایی در سطح دیگر سلول‌ها بوده که به گیرنده‌هایشان در سطح سلول B متصل شده و موجب انتقال پیام می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). برای تعویض نوع آنتی‌بادی به IgA در روده و دیگر تجمع‌های مخاطی نیاز به TGF-β است که از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای و DCها در GALT تولید می‌شود. افزون بر این DCهای GALT اینتگرین $\alpha_v\beta_8$ را بروز می‌دهند که برای فعال ساختن TGF-β لازم است در سلول‌های اپی‌تلیال روده یا DCهای GALT در پاسخ به پیام‌دهی از طریق TLRها ساخته و بارز می‌شوند، و باکتری‌های همسفره در مجرا روده لیگاندهایی را تولید می‌کنند که به این TLRها متصل می‌شوند. به‌طور مثال، تعویض نوع آنتی‌بادی به تولید IgA و IgG در حالت مستقل از سلول T نیاز به اتصال سایتوکاین APRIL از خانواده TNF و اتصال به گیرنده‌اش به نام TACI در سطح سلول‌های B دارد که در سلول‌های اپی‌تلیال روده APRIL در پاسخ به پیام‌دهی از طریق TLها که با باکتری‌های همسفره فعال شده‌اند، تولید می‌شود. هم‌چنین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای مولکول TSLP در پاسخ به پیام‌دهی از طریق TLRها تولید می‌کنند که این TSLP توانایی تحریک سلول‌های دندریتیک روده برای APRIL را دارد. لیگاندهای TLR تولیدشده از باکتری‌های همسفره در روده سبب افزایش نیتریک اکساید سنتاز القاشونده (iNOS) در DCها شده که منجر به تولید نیتریک اکساید (NO) می‌شود. NO تعویض نوع به طرف IgA را هم در حالت وابسته به T و هم در حالت مستقل از T تقویت می‌کند که تا اندازه‌ای به این علت است که NO پیام‌دهی TGF-β در سلول‌های B را افزایش داده و هم‌چنین تولید APRIL از DCهای GALT را افزایش می‌دهد. در نهایت تولید IgA در سلول‌های B روده تا حدودی وابسته به **رتینوئیک اسید ترانس** است که از متابولیت‌های ویتامین A می‌باشد. این متابولیت در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای و DCهای GALT ساخته می‌شود. اگرچه هنوز سازوکاری که اسید رتینوئیک با آن تولید IgA را افزایش می‌دهد، شناخته نشده است. اسید رتینوئیک هم‌چنین برای لانه‌گزینی سلول‌های B در روده مهم است که پیش‌تر بحث شد. در مقایسه بین بافت‌های لنفوئید غیرمخاطی از قبیل طحال و گره‌های تخلیه‌کننده لنف در پوست با GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک در خصوص فراوانی تعداد زیادی از مولکول‌ها که موجب تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی به IgA می‌شود، مشخص‌شده تعداد بسیار زیادی از این مولکول‌ها در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک قرار دارند.

سطح بالای ساخت IgA پلاسماسل‌های روده‌ای از طریق انتخاب در لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA که از GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک حاصل شده‌اند، افزایش می‌یابد (بازگشت به شکل ۵-۱۴). تعدادی از مولکول‌های IgA که از طریق اپی‌تلیوم روده‌ای انتقال داده می‌شوند احتمال دارد از پلاسماسل‌های GALT لایه زیرین قرار دارند. اما پلاسماسل‌های ترشح‌کننده به‌طور گسترده‌ای در آستر مخاط مجرای گوارشی پراکنده شده‌اند و فقط در فولیکول‌های لنفاوی حضور ندارند. هم‌چنان‌که پیش‌تر بحث شد سلول‌های B فعال‌شده که دچار تعویض



شکل ۷-۱۴. تعویض کلاس به IgA در روده. تعویض ایزوتایپ به IgA در روده با دو سازوکار وابسته به سلول T و مستقل از T صورت می‌گیرد. **A**. تعویض کلاس به IgA در مسیر وابسته به T، سلول‌های دندریتیک در ناحیه زیر گنبدی سلول‌های اپی‌تلیال در پلاک‌های پی‌یر آنتی‌ژن‌های باکتریایی تحویل داده شده با سلول‌های M را گرفته و به ناحیه دور فولیکولی مهاجرت می‌کنند، که در آن‌جا آنتی‌ژن را به سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی عرضه می‌کنند. سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های T کمی تمایز پیدا کرده و با سلول‌های IgM B IgD عرضه‌کننده که آنتی‌ژن‌های باکتریایی را گرفته و عرضه می‌کنند، واکنش می‌دهند. تعویض کلاس در سلول‌های B به IgA از طریق اتصال مولکول CD40L سلول‌های T به CD40 سطح سلول‌های B تحریک می‌شود که TGF-β در سطح سلول‌های B را افزایش می‌دهد، زیاد می‌شود. این مسیر وابسته به سلول T، آنتی‌بادی‌های IgA با میل پیوندی تام زیاد تولید می‌کند که به‌طور ترجیحی عوامل بیماری‌زا و سموم را هدف قرار می‌دهند. **B**. تعویض ایزوتایپ به IgA در مسیر غیروابسته به سلول T شامل سلول‌های دندریتیک و سلول‌های IgD^+ IgM^+ B (مانند سلول‌های B-1) می‌باشد. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده با لیگاندهای TLR عواملی تولید می‌کنند که سبب القای تعویض کلاس به IgA می‌شود که این عوامل شامل BAFF، APRIL و TGF-β می‌باشد. سلول‌های دندریتیک هم‌چنین IL-6 و اسید رتینوئیک تولید می‌کنند. در مسیر غیروابسته به سلول T، آنتی‌بادی‌های IgA تولیدشده از میل پیوندی تام کم‌تری برای باکتری‌های روده‌ای برخوردارند. سازوکار مولکولی تعویض نوع در فصل ۱۲ شرح داده شده است.



شکل ۸-۱۴. انتقال IgA از میان سلول‌های اپی‌تلیال. IgA با پلاسماسل‌های آستر مخاط بافت مخاطی تولید و به گیرنده poly-Ig در سطح قاعده‌ای سلول اپی‌تلیال متصل می‌شود. این مجموعه از میان سلول‌های اپی‌تلیال انتقال داده شده و با تجزیه پروتئولیتیک IgA ر سطح مجرا آزاد می‌شود. فرآیند انتقال از سطح قاعده‌ای ـ جانبی سلول به سطح مجرایی در این حالت ترانس سیتوز نامیده می‌شود.

ایزوتایپ به IgA شده‌اند. ممکن است از GALT یا گره‌های لنفاوی مزانتریک خارج و وارد جریان سیستمیک شوند به‌طور انتخابی به آستر مخاط روده بازگشته و به‌صورت پلاسماسل مستقر شود.

IgA ترشح‌شده از سلول‌های اپی‌تلیال و با استفاده از گیرنده اختصاصی Fc برای IgM و IgAکه تحت عنوان گیرنده poly-Ig نامیده می‌شود به درون مجرا روده انتقال داده می‌شود (شکل ۸-۱۴). IgA تولیدشده از پلاسماسل‌ها در آستر مخاط به‌صورد (دوواحدی) دایمر می‌باشد که از طریق زنجیره اتصالی به نام زنجیره J در کنار هم قرار می‌گیرند. این زنجیره با برقراری پیوند کووالانسی بین باندهای دی سولفیدی ناحیه Fc دو زنجیره سنگین α از دو مولکول IgA موجب دایمرشدن IgA می‌شود. پلاسماسل‌های مخاطی میزان زیادی از زنجیره J را بسیار بیش‌تر از پلاسماسل‌هایی که در بافت‌های غیرلنفاوی قرار دارند، تولید می‌کنند؛ در حالی که IgA سرمی به‌طور معمول مونومر بوده و فاقد زنجیره J است. IgA تولیدشده در آستر مخاط باید از اپی‌تلیوم عبور کرده و درون مجرا شود. به این فرآیند ترانس سیتوز می‌گویند که با میانجی‌گری **گیرنده poly-Ig** انجام می‌شود. این گیرنده از سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی تولید و در سطوح قاعده‌ای و جانبی این سلول‌ها بارز می‌شود. این گیرنده یک گلیکوپروتئین اینتگرال غشایی با پنج دمین خارج سلولی هومولوگ با دمین‌های Ig است. به همین علت عضوی از خانواده بزرگ Ig است.

زنجیره J در مولکول IgA دایمر ترشحی و IgM پنتامر دمینی برای اتصال به گیرنده poly-Ig در سطح سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۸-۱۴). این مجموعه به درون سلول‌های اپی‌تلیال اندوسیتوز شده و به صورت فعال از طریق وزیکول‌ها به سطح مجرای انتقال داده می‌شود. در سطح مجرای، گیرنده poly-Ig با برش آنزیمی از سلول اپی‌تلیال جدا می‌شود. دمین‌های سیتوپلاسمی متصل به سلول باقی می‌مانند اما دمین‌های خارج سلولی همراه با IgA دایمر وارد فضای مجرا می‌شود. این قطعه متصل به IgA دیمر را به نام قسمت ترشحی IgA محلول می‌شناسند. IgM تولیدشده از پلاسماسل‌های آستر مخاط باهم به‌صورت پلیمر (پنتامر) بوده که از زنجیره J از طریق پیوند غیرکووالانسی به آن متصل است و گیرنده poly-Ig سبب ترشح IgM به مجرا روده‌ها می‌شود. این موضوع دلیل نام‌گذاری این گیرنده تحت عنوان گیرنده poly-Ig می‌باشد. اعتقاد بر این است که بخش ترشحی همراه با IgA و IgM پلیمراز از تجزیه آنزیمی این آنتی‌بادی‌ها با آنزیم‌های روده محافظت می‌کند،

از این رو توانایی این آنتی‌بادی‌ها برای خنثی کردن میکروب‌ها و سموم در مجرا حفظ می‌شود. هم‌چنین قسمت ترشحی مسئول ترشح IgA درون صفرا، شیر، خلط، بزاق و عرق است.

IgG در حد مساوی با IgM اما کم‌تر از IgA (از قبیل رکتوم، مجرای ادراری ـ تناسلی و راه‌های هوایی) سطح IgG زیاد و اغلب بیش‌تر از IgA است. انتقال IgG به‌داخل ترشحات مخاطی با گیرنده دیگری و با اندوسیتوز صورت می‌گیرد، گیرنده Fc نوزادی (FcRn)، که در فصل‌های ۵ و ۱۳ شرح داده شد. برخلاف گیرنده poly-Ig که فقط در یک جهت (از سطح قاعده‌ای به رأس و مجرا) IgA را انتقال می‌دهد. FcRn می‌تواند در هر دو جهت IgG را انتقال دهد. بنابراین FcRn واسطه‌ای است برای انتقال IgG برای شرکت در ایمنی هومورال در مقابل عوامل بیماری‌زای مجرای روده و هم‌چنین احتمال دارد در گرفتن میکروب‌هایی که با آنتی‌بادی پوشیده شده‌اند از سطح مجرای به‌داخل GALT فعالیت دشاته باشد.

IgA تولیدشده در بافت‌های لنفوئید غدد پستانی به داخل آغوز (کلوستروم) و شیر از طریق گیرنده poly-Ig و ترانس سیتوز ترشح می‌شود و سبب انتقال ایمنی غیرفعال مخاطی به کودکانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند، می‌شود. غدد شیری پستانداران حاوی تعداد زیادی از پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA می‌باشند و اپی‌تلیوم این غدد قادر است مقدار زیادی از IgA ترشحی را در خود ذخیره کند. پلاسما سل‌های درون پستان از بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط مختلف منشأ گرفته‌اند. پلاسما سل‌هایی که در پستان لانه‌گزینی می‌کنند، گیرنده کموکاینی CCR10 را بارز می‌کنند که به مولکول‌های CCL28 که در بافت پستان بارز می‌شود متصل می‌شوند. بنابراین در دوران شیرخواری، کودک مقدار زیادی از IgA مادری را می‌خورد که محافظت وسیع بر ضد طیف زیادی از میکروب‌ها در روده نوزادان ایجاد می‌کند. مقدار متوسطی از IgG و IgM هم در شیر ترشح می‌شوند که موجب انتقال ایمنی غیرفعال به نوزاد می‌شود. پژوهش‌های مختلف و متعدد همه‌گیری‌شناسی نشان داده‌اند که تغذیه با شیر مادر به‌طور خاصی خطر بیماری‌های اسهال و عفونت را کاهش می‌دهد. به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه، که این مورد با حضور IgA ترشحی در شیر به‌خصوص برای گونه‌های انتروتوکسیک باکتری‌های **اشریشیا کولی** و **کامپیلوباکتر** در ارتباط می‌باشد.

ایمنی با میانجی‌گری سلول T در مجرای گوارشی

سلول‌های T نقش مهمی در محافظت بر ضد عوامل بیماری‌زای میکروبی در سیستم گوارشی دارند و هم‌چنین در تنظیم پاسخ‌های ایمنی بر ضد غذاها و آنتی‌ژن‌های آستر مخاط اهمیت زیادی دارند. افزون بر این سلول‌های T در بیماری‌های التهابی مجرای گوارشی دخیل هستند. زیرگروه‌های مختلفی از سلول T که با دسته‌های مختلفی از DCهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن فعال شده‌اند، در القای ایمنی دخالت دارند. در این قسمت اهمیت فعالیت سلول‌های T و DCها در روده‌ها توضیح داده می‌شود.

سلول‌های T درون لایه اپی‌تلیال روده به‌صورت پراکنده در آستر مخاط و زیر مخاط و درون پلاک‌های پی‌یر و دیگر مجموعه سازمان‌دهی شده از فولیکول‌ها یافت می‌شوند. در انسان بیش‌تر سلول‌های T درون اپی‌تلیال سلول‌های $CD8^+$ هستند. در موش در حدود ۵۰ درصد از لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال، همانند لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال در پوست، برای TCR زنجیره‌های $\gamma\delta$ را بارز می‌کنند. در انسان فقط ۱۰ درصد از لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال سلول‌های $\gamma\delta$ هستند، اما همین نسبت هنوز بیش‌تر از میزان لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ T نسبت به دیگر سلول‌های T در دیگر بافت‌ها می‌باشد. هر دو دسته سلول‌های T دارای TCR، یعنی $\alpha\beta$ و $\gamma\delta$ در اپی‌تلیال روده تنوع محدودی در گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دارند. این یافته‌ها این ایده را تقویت می‌کند که لنفوسیت‌های اپی‌تلیال مخاطی محدوده اختصاصی‌بودن محدودی دارند که این ویژگی، آنها را اغلب سلول‌های T متمایز می‌کند و این محدودیت در گیرنده ممکن است نوعی فرآیند تکاملی باشد برای شناسایی میکروب‌هایی که به صورت معمول در سطح اپی‌تلیال با آن‌ها مواجه هستند. سلول‌های T در آستر مخاط یا بیش‌تر $CD4^+$ هستند و فنوتایپ سلول‌های اجرایی فعال‌شده یا خاطره دارند که فنوتایپ خاطره از نوع اجرایی می‌باشد (بازگشت به فصل ۹). لنفوسیت‌های T اجرایی فعال‌شده و T خاطره‌ای از

پیش‌سازهای مبتدی خود در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک تولید شده‌اند که وارد جریان خون شده و به‌صورت ترجیحی به آسترمخاط می‌آیند (شکل ۵-۱۳). سلول‌های T درون پلاک‌های پی‌یر و در دیگر فولیکول‌های اپی‌تلیوم روده دربرگیرنده سلول‌های $CD4^+$ T کمکی و سلول‌های T تنظیمی هستند.

سلول‌های DC و ماکروفاژها در سیستم ایمنی گوارش فراوان هستند و می‌توانند در راه‌اندازی پاسخ‌های محافظتی سلول T اجرایی شرکت کنند و یا موجب القای سلول‌های T تنظیمی شوند که پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های خورده شده و ارگانیسم‌های همسفره را مهار می‌کنند. در روده و دیگر بافت‌های مخاطی، DCها با استفاده از زوائد سیتوپلاسمی که از لابه‌لای سلول‌های اپی‌تلیال عبور می‌دهند، آنتی‌ژن‌ها را از محتویات مجرا می‌گیرد (هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد). سلول‌های دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را برداشت کرده‌اند، با مهاجرت از طریق مجاری لنفاوی تخلیه‌کننده وارد گره‌های لنفاوی مزانتریک شده و در آن‌جا آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش‌شده را به سلول‌های T مبتدی عرضه کنند، که این سلول‌ها را به سلول‌های اجرایی تولیدکننده IFN-γ یا IL-17 یا IL-4 و یا به سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ تمایز می‌دهند. ماکروفاژهای بافت روده نیز می‌توانند تکامل موضعی سلول‌های T تنظیمی را تقویت کنند. توانایی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها برای جهت دادن به القا و یا گسترش سلول‌های T تنظیمی به توانایی آن‌ها در تولید TGF-β و اسید رتینوئیک در هنگام عرضه آنتی‌ژن به سلول T، بستگی دارد.

در مجاری گوارشی زیرگروه‌های مختلفی از سلول T اجرایی $CD4^+$ القا شده که محافظت در مقابل گونه‌های مختلف میکروبی را بر عهده دارند. در فصل دهم زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T کمکی که هر کدام سایتوکاین‌های مختلفی را ترشح میکنند، برای ایجاد پاسخ بر ضد گروه خاصی از میکروب‌ها تخصص یافته‌اند. این مفهوم بنیادین با سیستم ایمنی مخاطی ارتباط بسیار دارد. میکروفلور باکتری‌های همسفره در مجرای روده آثار مهمی بر فنوتایپ سلول‌های T، حتی در زمان هوموستاز، اعمال می‌کند.

- ***سلول‌های T_H17.*** مطالعه در موش نشان داده است که رده‌هایی از باکتری‌ها، در تعدادی از افراد گونه‌های خاصی از باکتری‌ها موجب تغییر در الگوی تولید سایتوکاین‌های سلول‌های T به‌صورت غالب می‌شود. به‌عنوان مثال آستر مخاط در روده کوچک موش‌های سالم به‌طور ویژه‌ای سرشار از سلول‌های تولیدکننده IL-17 است. در حالی که در کولون این وضعیت مشاهده نمی‌شود، و حضور سلوهای T_H17 وابسته به کلونیزه‌شدن راسته خاصی از باکتری‌ها (باکتری‌های رشته‌ای) در روده در دوران پس از تولد می‌باشد. این حالت پایدار از حضور سلول‌های T_H17 برای محافظت بر ضد گونه‌های بیماری‌زای باکتری‌ها (مانند **سیتروباکتر رودنتیوم**) ضروری است. مثال دیگری از باکتری‌های میکروفلور که موجب القای تغییر در فنوتایپ سلول‌های T روده می‌شود کلونیزه‌شدن روده با باکتری **باکتروئیدس فراژیلیس** بارزکننده پلی‌ساکارید A است که موجب القای سلول‌های T تولیدکننده IL-17 می‌شود در حالی که گونه‌های از همین باکتری که پلی‌ساکارید A را بارز نمی‌کند موجب القای سلول‌های T تنظیمی تولیدکننده IL-10 می‌شود. به نظر می‌رسد سلول‌های TL-17 نقش ویژه‌ای در حفظ عملکرد سدهای اپی‌تلیال مخاطی دارد که نقش خود را از طریق تولید دو سایتوکاین IL-17 و IL-22 اعمال می‌کند. در سطح سلول‌های اپی‌تلیال روده گیرنده‌های این دو سایتوکاین بارز می‌شود و هر دو سایتوکاین موجب بروز پروتئین‌ها می‌شوند که برای فعالیت سدکنندگی مهم هستند، از جمله موسین‌ها و β دفنسین‌ها، که این پروتئین‌ها از سلول‌های اپی‌تلیال در مقابل تهاجم و زخم‌های ایجادشده میکروب‌ها محافظت می‌کنند. سازوکارهایی که تحت اثر آن‌ها میکروب‌ها سبب القای تغییر در پاسخ‌های سلول‌های T می‌شوند هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند، اما به‌نظر می‌رسد به پیام‌هایی که در اثر میکروب‌ها در سلول‌های اپی‌تلیال و DCها القا می‌شود، مربوط باشد. این پیام‌ها فنوتایپ و الگوی ترشح سایتوکاین در DCها را در هنگام عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن که موجب القای تمایز به

زیرگروه‌های خاصی از سلول T می‌شود، تغییر می‌دهد.

- ***سلول‌های T_H2.*** عفونت‌های کرمی در روده پاسخ‌های قوی T_H2 را القا می‌کنند که برای حذف کرم‌ها بسیار کارآمد است، زیرا سایتوکاین‌های IL-4 و IL-13 تولیدشده از سلول‌های T_H2 در همکاری با هم موجب افزایش مایع و ترشح موکوس و هم‌چنین انقباض عضله صاف و تحرک روده می‌شود.

تنظیم ایمنی در مجرای گوارشی با سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌ها

سلول‌های T تنظیمی به فراوانی در GALT، حضور دارند و از واکنش‌های التهابی بر ضد میکروب‌های همسفره روده‌ای جلوگیری می‌کنند. برآورد می‌شود تعداد سلول‌های $FoxP3^+$ Treg در بین سلول‌های $CD4^+$ در آستر مخاط دو برابر این سلول‌ها در دیگر بافت‌های لنفوئید محیطی باشند. تعداد زیادی از این سلول‌های Treg همانند سلول‌هایی هستند که در روده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های موضعی القا شده‌اند؛ بنابراین متعلق به سلول‌های دسته Treg محیطی هستند (بازگشت به فصل ۱۵). عواملی که در تولید این دسته از سلول‌های Treg دخالت دارند شامل DC های $CD103^+$، تولید موضعی اسید رتینوئیک (که بروز مولکول FoxP3 را تقویت می‌کند) و هم‌چنین تولید موضعی TGF-β (که بروز مولکول FoxP3 را تقویت کرده و هم‌چنین تولید سلول‌های T_H1 و T_H2 را مهار میک ند) در فصل پنجم سازوکارهای مختلف که از طریق آن‌ها سلول‌های Treg پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند، بحث می‌گردد. چیره‌ترین سازوکاری که سلول‌های Treg پاسخ‌های ایمنی در روده را سرکوب می‌کنند از طریق تولید سایتوکاین IL-10 می‌باشد.

به نظر می‌رسد چندین سایتوکاین، شامل TGF-β، IL-10 و IL-2، نقش‌های حیاتی برای حفظ هوموستاز در سیستم ایمنی روده ایفا می‌کنند و نقص در این سایتوکاین‌ها با گیرنده‌هایشان موجب ایجاد التهاب‌های پاتولوژیک در روده می‌شود. بیش‌تر دانش ما در ارتباط با سایتوکاین‌ها و نقش‌های تنظیمی آن‌ها در روده از طریق مطالعه در موش‌هایی که ژن این سایتوکاین‌ها یا گیرنده‌هایشان حذف شده‌اند، به‌دست آمده است. التهاب کنترل نشده در روده، ویژگی بارز فنوتایپی موش‌هایی که نقص مهندسی شده در TGF-β، IL-10، گیرنده IL-10، Il-2 دارند، می‌باشد. جهش در ژن IL-10 و گیرنده‌اش با بیماری شدید التهاب روده در کودکان همراه است که اهمیت IL-10 در ممانعت از التهاب‌های پاتولوژیک روده در انسان را نشان می‌دهد. التهاب‌های کنترل‌نشده در روده که در غیاب این سایتوکاین‌ها یاگیرنده‌هایشان اغلب به‌علت پاسخ‌های ایمنی ذاتی یا تطبیقی در مقابل فلور همسفره روده می‌باشد، زیرا این التهاب‌ها در موش‌های عاری از هرگونه میکروب اتفاق نمی‌افتد.

منابع سلولی تولیدکننده این سایتوکاین‌ها و هم‌چنین سلول‌های هدف بارزکننده گیرنده این سایتوکاین‌ها که برای ممانعت از التهاب روده مهم هستند، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. مدل‌های موشی که سایتوکاین‌ها، گیرنده‌های سایتوکاینی و مسیرهای پیام‌دهی که فقط در نوعی خاص از سلول‌های آن‌ها حذف شده است، برای جواب‌گویی به این سؤال‌ها ایجاد شده‌اند. در حالتی که التهاب روده وابسته به تنظیم TGF-β و IL-10 می‌باشد، شواهد نشان می‌دهند که سلول‌های Treg و ماکروفاژها دو منبع مهم برای تولید این سایتوکاین‌ها هستند. به‌عنوان مثال، حذف انتخابی ژن IL-10 در سلول‌های $FoxP^+$ منجر به کولیت شدید می‌شود و دیگر نشانه‌های بیماری‌های التهابی را نشان نمی‌دهد، که این موضوع دلالت بر نقش حیاتی IL-10 تولیدشده از سلول‌های Treg در حفظ هوموستاز مجرای گوارشی دارد. سلول‌های هدف که برای TGF-β و IL-10 گیرنده بارز می‌کنند و یا این سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند، شامل DC ها، سلول‌های T اجرایی، سلول‌های اجرایی ذاتی نظیر ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند. بیماری التهابی روده در موش‌هایی که ژن IL-2 یا گیرنده‌هاش حذف شده است در نتیجه نقص در تکامل و کارکرد سلول‌های Treg ایجاد می‌شود که به IL-2 نیاز دارند (بازگشت به فصل ۱۵).

تحمل دهانی و واکسن‌های خوراکی

تحمل دهانی، تحمل سیستمیک ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌هایی است که از طریق دهان خورده

می‌شوند یا به صورت واکسن دهانی تجویز می‌شوند و راه کارآمدی است برای درمان بیماری‌هایی، از جمله بیماری‌های خودایمنی، که پاسخ‌های ایمنی ناخواسته ایجاد می‌شود. تحمل دهانی در آزمایش‌هایی که در مدل‌های حیوانی جوندگان انجام گرفته به‌طور واضح نشان داده شده است. موش‌هایی که مقادیر زیادی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی به آن‌ها خورانده شده است. پاسخ‌های هومورال و با واسطه سلول T در برخورد بعدی با همین آنتی‌ژن‌ها از راه‌های دیگر مانند پوست ناقص خواهد بود. چنین پدیده مشابهی در مقابل آنتی‌ژن‌هایی که از راه بینی تجویز شده بودند، مشاهده شد و از واژه عمومی تحت عنوان تحمل مخاطی برای توصیف تحمل القاشده از راه دهان یا بینی استفاده گردید. این‌گونه فرض می‌شود که نقش فیزیولوژیک تحمل دهانی، جلوگیری از القای پاسخ‌های ایمنی مخرب بر ضد پروتئین‌های غذایی و باکتری‌های همسفره می‌باشد. اگرچه هنوز سازوکارهای القای تحمل دهانی به‌طور کامل شناخته نشده‌اند اما شبیه به سازوکارهایی هستند که در تحمل محیطی فعالیت می‌کنند و در فصل پانزدهم بحث می‌شوند از جمله این سازوکارها مثل انرژی، حذف و سرکوب با واسطه سلول‌های Treg، تمایل سیستم ایمنی برای سرکوب پاسخ‌های موضعی ایمنی در مجرا روده را می‌توان در دیگر قسمت‌های بدن مشاهده کرد چون سلول‌های Treg وارد گردش شده و وارد دیگر بافت‌ها می‌شود و هم‌چنین حذف یا انرژی سلول‌های T اجرایی در روده از دسترسی به آنتی‌ژن در دیگر بافت‌ها ممانعت به عمل می‌آورد. تلاش‌ها برای درمان بیماری‌های خودایمنی یا آلرژی با تجویز آنتی‌ژن‌ها یا آلرژن‌های مربوطه از طریق دهان یا بینی تاکنون موفقیت‌آمیز نبوده است.

تجویز دهانی آنتی‌ژن به‌صورت تحریک هم‌زمان سیستم ایمنی ذاتی می‌تواند منجر به القای پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شود، و از واکسن‌های ویروسی دهانی برای القا پاسخ‌های آنتی‌بادی حفاظتی در مقابل ویروس‌های زنده ضعیف شده هستند که ممکن است DCهای روده‌ای را آلوده کرده و نوعی پاسخ قوی ایمنی ذاتی ایجاد کند که سپس فعال‌شدن سلول‌های T و B را تقویت کند.

نقش میکروبیوم همسفره در تنظیم ایمنی

میکروبیوم روده‌ای انسان شامل تمام باکتریهای همسفره‌ای که به صورت معمول در روده قرار گرفته‌اند (پیش‌تر توضیح داده شد). هم‌چنین هزاران گونه ویروس، قارچ و تک یاخته‌ها نیز درون روده یافت می‌شود. انسان‌ها و میکروبیوم روده‌ای آن‌ها سازوکارهایی را برای همکاری‌های سودمند با هم تکامل داده‌اند که شامل سازوکارهایی برای دفاع در برابر هجوم عوامل بیماری‌زا می‌باشد. این ارگانیسم‌ها در کنار یکدیگر سازوکارهایی را به کار می‌گیرند که با به حداقل رساندن پاسخ‌های ایمنی پیش‌التهابی غیرضروری به ارگانیسم‌های همسفره روده، شرایط تعادل را حفظ می‌کنند. یکی از نتایج این هم تکاملی، تأثیر ژرف میکروبیوم بر سیستم ایمنی می‌باشد. میکروبیوم با گذر عمر، تغذیه و بیماری تغییر می‌کند و مطالعات موشی نشان داده‌اند که این تغییرات چه تأثیری بر کارکردایمنی هم به‌صورت موضعی در روده و هم به‌صورت سیستمیک، دارند.

ارگانیسم‌های همسفره برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی در روده مورد نیاز می‌باشند و نیز سیستم ایمنی ذاتی را به‌صورت سیستمیک آماج تأثیر خود قرار می‌دهند. مطالعات در موش‌ها نشان داده‌اند که باکتری‌های همسفره برای تکثیر و ترمیم سد اپی‌تلیالی روده پس از آسیب ضروری می‌باشند. این تأثیر با میانجی‌گری PAMPهای دیواره سلولی باکتری‌ها که به TLRهای سطح سلول‌های اپی‌تیال متصل می‌شوند، صورت می‌گیرد. همچنانکه پیش‌تر گفته شد، میکروفلور موجود در روده، بروز موسین‌ها و پپتیدهای ضدمیکروبی گرم مثبت جلوگیری می‌کنند. افزون بر این چندین مطالعه در موش‌ها نشان داده‌اند که فرآورده‌های باکتری‌های همسفره در روده، شیوه گردش نوتروفیل‌ها و کارکرد ماکروفاژها را به‌صورت سیستمیک آماج تأثیر خود می‌گیرند. برای نمونه اسیدهای چرب کوتاه زنجیر که از باکتری‌های روده، ساخته می‌شوند، پاسخ‌های التهابی نوترویل‌ها را تعدیل می‌کنند. در حالی که قطعاتی از پپتید و گلیکان‌های باکتری‌های روده‌ای، توانایی گردش نوتروفیل‌ها برای کشتن باکتری‌های گرم مثبت را افزایش می‌دهند. هم‌چنین به نظر می‌رسد باکتری‌های روده برای کارکردهای ضدویروسی سیستمیک ماکروفاژها، DCها و سلول‌های NK مورد نیاز می‌باشند.

ارگـانیسم‌های هـمسفره روده بـه‌طور مـوضعی و سیستمیک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را آماج تأثیر خود قرار می‌دهند. ساخت IgA در مخاط روده که اساسی‌ترین سازوکار ایمنی تـطبیقی بـرای مـحافظت در بـرابـر تـهاجم میکروب‌ها از میان سد اپی‌تلیالی روده می‌باشد، به حضور فلور مجرای گوارشی بستگی دارد. آنتی‌ژن‌های باکتریایی همسفره پاسخ‌های IgA وابسته به T را که برای آنـتی‌ژن‌ها اخـتصاصی مـی‌باشد، فـعال مـی‌کنند. از ایـن گـذشته، ارگانیسم‌های همسفره بروز عوامل تعویض بـه IgA مـانند BAFF، APRIL و اسید رتینوئیک را برای تعویض کلاس IgA در سلول‌های B که هم وابسته به T و هم مستقل از T می‌باشد، القا می‌کنند (پیش‌تر گفته شد). IgA با جلوگیری از رسیدن همسفره‌ها به سد اپی‌تلیالی، پاسخ‌های ایمنی به این ارگـانیسم‌ها را کـاهش داده و نـیز فـعال‌شدن سـلول B و پـاسخ‌های آنـتی‌بادی را بـه هـر دو صـورت مـوضعی و سیستمیک محدود می‌کند. برای نمونه سطح IgE سرمی، تعداد بازوفیل‌های خونی و واکنش‌های آلرژیک وابسته به ماست سل‌های بـیرون از روده در مـوش‌های بـدون فـلور میکروبی، افزایش می‌یابد. گونه‌های خـاص ارگـانیسم‌های همسفره درروده نیز بـه تـجمع سـلول‌های T_H17 نـیازمند می‌باشند و حضور این گونه‌ها مقاومت به بعضی عـوامـل روده‌ای را کاهش می‌دهد امـا مـمکن است حسـاسیت بـه بیماری‌های خودایمن خارج از روده را افزایش دهد. دیگـر گونه‌های همسفره در تکـامل سـلول‌های Treg مشـارکت دارند.

در انسان‌ها، تأثـیر مـیکروفلور روده‌ای بـه پـاسخ‌های موضعی و سیستمیک از بسیاری از مشاهدات کـلینیکی و درمان‌های تجربی به‌دست آمده است. به نظر می‌رسد فلور طبیعی برای جلوگیری از پاسخ‌های آسیب‌رسان ایمنی ذاتی در روده و التهاب ناشی از باکتری‌های بیماری‌زا، مورد نیاز باشد. برای نمونه، درمان آنـتی‌بیوتیکی بـرای عـفونت‌های بیرون از روده به طور پایداری چیدمان میکروفلور را تغییر خواهد داد و این امر با افزایش خطر عفونت‌های باکتریای بـیماری‌زا در کـولون بـه‌ویژه بـا **کـلوستریدیوم دیـفیسیل** (C.defficile) همراه است. بیمارانی که به عفونت مزمن با **کـلوستریدیوم دیـفیسیل** مـبتلا مـی‌باشند، مـی‌تواننـد از باکتری‌های موجود در مدفوع که به‌صورت خوراکی تجویز می‌شوند، بهره ببرند که جمعیت فلور طبیعی از افراد سالم را دوباره در روده افراد بیمار، تنظیم می‌کنند. بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (پیش‌تر بحث شـد) فـلور غـیرطبیعی روده داشته که هم انتقال باکتری‌های موجود در مـدفوع و هم درمان آنتی‌بیوتیکی توانسته‌اند در درمان بعضی از این بیماران موفقیت‌آمیز باشند.

شیوه‌ای که فلور همسفره‌ای انسانی، ایمنی افراد سـالم را به‌صورت سیستمیک تحت تأثیر می‌گذارنـد، بـه خـوبی شناخته نشـده است. خـطر گسـترش بـیماری‌های آلرژیک مانند آسم با تغییرات در میکروفلور روده‌ای در اوایل دوران کودکی و نوع زایمان (از واژن یا از راه سزارین)، شیردهی از پستان و استفاده از آنـتی‌بیوتیک ارتـباط مسـتقیم دارد. در حال حاضر میکروبیوم جمعیت‌های گوناگونی از افراد سام و بیمار با مطالعات ژنتیکی در حال شـناسایی مـی‌باشند و ممکن است داده‌های گردآوری شده به فـهم بـهتر ایـن کـه چگونه سیستم ایمنی با باکتری‌های روده تنظیم مـی‌شود، منجر شود.

بیماری‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی در روده

به‌علت حضور تعداد زیاد سلول‌های ایمنی و فـعال بـودن دائمی آن‌ها در مخاط روده ایجاد انواع بیماری‌های روده‌ای مرتبط با پـاسخ‌های غـیرطبیعی ایـمنی در روده‌هـا دور از انتظار نیست. این بیماری‌ها به‌طور کلی به‌علت تنظیم نبودن پـاسخ‌ها در مـقابل ارگـانیسم‌های هـمسفره و آنـتی‌ژن‌های غذایی ایجاد می‌شوند. در ادامه تعدادی از ایـن بـیماری‌ها بیان می‌گردد که در سرتاسر این کتاب با جـزئیات کـامل‌تر توصیف خواهند شد.

بیماری التهابی روده

بـیماری التـهاب روده (IBD) گـروهی از اخـتلال‌های ناهمگون (هتروژن) است که با التهاب مزمن عودکننده در روده کوچک و بـزرگ تـوصیف مـی‌شود و بـه‌علت تنظیم ضعیف پاسخ‌ها در مـقابل بـاکتری‌ها هـمسفره می‌باشد. دو نوع اصـلی از بـیماری التـهاب روده، شـامل بیماری کرون که ضـخامت بـافت دیـواره روده را در هـمه قسمت‌های مجرای گوارشی تحت تأثیر قرار مـی‌دهد، امـا بیش‌ترین مکان درگیر، انتهای ایلئوم می‌باشد، و هـم‌چنین

کولیت اولسراتیو که محدود به مخاط کولون است، می‌باشد. علائم با درد شکم، استفراغ، اسهال و کاهش وزن است. درمان شامل داروهای ضدالتهابی مختلف نظیر سولفاسالازین، کورتیکواستروئیدها، آنتاگونیست‌های TNF و آنتی‌متابولیت‌ها انجام می‌گیرد. اگرچه عامل اصلی بیماری‌های کرون و کولیت اولسراتیو به میزان کم شناخته شده است اما شواهد مختلف نشان می‌دهد که این اختلالات نتیجه نقص در تنظیم پاسخ‌های ایمنی در مقابل ارگانیسم‌های همسفره در میزبان‌هایی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند، می‌باشد. تعدادی از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک ممکن است در پیش‌برد بیماری التهابی روده مشارکت داشته باشند.

- ***نقص در ایمنی ذاتی در مقابل عوامل همسفره روده.*** پیش‌تر بحث شد که بیماری التهاب روده احتمال دارد در نتیجه یک یا هر دو نوع نقص در سیستم ایمنی ذاتی باشد. اول این‌که، ممکن است نقص در بروز مولکول‌هایی مثل دفنسین باشد که منجر به افزایش تهاجم باکتری‌های همسفره از طریق اپی‌تلیوم روده می‌شود. دوم این‌که، احتمال دارد تنظیم‌کننده‌های منفی پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل باکتری‌های همسفره کافی نباشند. پلی‌مورفیسم در ژن رمزکننده حس‌گر سیتوپلاسمی ایمنی ذاتی NOD2 همراه است با زیرگروهی از بیماری کرون که شاید در اثر هر یک از دو نوع ناهنجاری سیستم ایمنی ذاتی رخ دهد.
- ***پاسخ‌های غیرطبیعی T_H17 و T_H1.*** ارزیابی پاسخ‌های سلول T در مدل‌های حیوانی و بیماران مبتلا به بیماری التهاب روده بر این موضوع دلالت می‌کنند که پاسخ T_H17 فعال، در مکان‌های تحت تأثیر در روده وجود دارد. بیماری کرون هم‌چنین با التهاب گرانولوماتوز ایجادشده با سلول‌های T_H1 تولیدکننده TNF-γ فعال در مکان‌های تحت تأثیر در روده وجود دارد. بیماری کرون هم‌چنین با التهاب گرانولوماتوز ایجادشده با سلول‌های T_H1 تولیدکننده TNF-γ توصیف می‌شود (بازگشت به فصل ۱۹). این یافته‌ها پایه و اساسی هستند برای درمان بیماران مبتلا به بیماری التهاب روده که با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به پلی‌پتید p40 متصل می‌شود. p40 در گیرنده سایتوکاین‌های IL-23 و IL-12 وجود دارد. IL-23 برای پاسخ‌های با میانجی‌گری سلول‌های T_H17 T ضروری می‌باشد و همان‌طور که پیش‌تر گفته شد IL-12 برای پاسخ‌های T_H1 مورد نیاز می‌باشد. کارآزمایی‌های بالینی آنتاگونیست IL-17 برای بیماری التهابی روده هنوز کارآمدی خود را نشان نداده‌اند که گویای آن است که تولید زیاد IL-17، به تنهایی مسئول این اختلالات نیست.
- ***نقص در عملکرد سلول‌های T تنظیمی.*** امکان دارد بیماری التهاب روده به‌علت کافی‌نبودن سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مقابل ارگانیسم‌های همسفره از سلول‌های Treg ایجاد شود. شواهدی که این فرضی را تقویت می‌کنند از مدل‌های موشی به‌دست آمده‌اند که در غیاب سلول‌های Treg بیماری التهاب روده القا شده است. در حقیقت یکی از اولین آزمایش‌ها نشان داد که حضور سلول‌های Treg در موش‌هایی که نقص ایمنی داشتند و سلول‌های مبتدی $CD4^+$ CD25 T به آن‌ها تزریق شده بود با پیشرفت بیماری التهاب روده همراه بوده است، اکنون مشخص است که این سلول‌های تزریقی پیش‌سازهای سلول‌های T اجرایی بودند که سلول‌های $CD4^+$ $CD25^+$ Treg در میان آن‌ها نبود. موش‌هایی که سولل‌های Terg آن‌ها به‌علت حذف ژن IL-2 و هم‌چنین حذف ژن FoxP3 کافی نباشند بیماری التهاب روده پیشرفت می‌کند. در انسان جهش در ژن FoxP3 موجب نقص دو تکامل سلول‌های Treg شده که سبب ایجاد بیماری تحت عنوان اختلال در تنظیم ایمنی پلی‌اندوکرینوپاتی، آنتروپاتی، وابسته به X (IPEX) می‌شود که نتیجه آن التهاب شدید در روده و خودایمنی در تعداد زیادی از بافت‌ها می‌باشد. اگرچه همه این یافته‌ها بر نیاز به سلول‌های Treg برای حفظ هوموستاز در روده دلالت دارند، که پیش‌تر نیز بحث شد، اما هنوز مشخص نشده چگونه نقص در سلول‌های Treg پیش‌تر بیماری التهاب روده در انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- ***پلی‌مورفیسم در ژن‌های دخیل در فرآیند ماکرواتوفاژی و ژن‌های مرتبط با پاسخ پروتئین‌های بدون چین‌خوردگی در استرس شبکه***

اندوپلاسمی عوامل خطر برای ابتلا به بیماری التهاب روده محسوب می‌شوند. براساس شواهد تجربی پیشنهادشده که ارتباط بین بیماری التهابی روده و چگونگی پاسخ‌های پروتئین‌های بدون چین‌خوردگی و ژن‌های اتوفاژی مربوط به کاهش ترشح آنزیم‌های اتوفاژی مربوط به کاهش ترشح آنزیم‌های ضدمیکروبی و دفنسین‌ها از سلول‌های پانت می‌باشد. ماکرواتوفاژی فرآیندی است که در آن اندامک‌های درون سیتوپلاسم داخل اتوفاگوزوم قرارگرفته و سپس لیزوزوم‌ها با آن‌ها ترکیب شده که در نهایت اندامک‌ها تخریب می‌شوند. گوناگونی ژنتیکی در ژن‌های اتوفاژی (از جمله ATG16L1 و IRGM) با بیماری کرون همراهی دارد که موجب نقص در اتوفاژی سلول‌های پانت می‌شود و همچنین به دلایل نامشخص ترشح لیزوزیم و دفنسین‌ها به درون مجرا روده کاهش می‌یابد. استرس‌های شبکه آندوپلاسمی زمانی رخ می‌دهد که پروتئین‌های با چین‌خوردگی اشتباه در شبکه اندوپلاسمی تجمع می‌یابند. این وقایع منجر به فعال‌شدن XBP-1 می‌شود که هم ترجمه پروتئین‌ها را متوقف می‌کند و هم بروز چاپرون‌ها را که چین‌خوردگی صحیح در پروتئین‌ها را القا می‌کنند، افزایش می‌دهد. سلول‌های پانت همانند دیگر سلول‌های ترشحی بسته به پاسخ پروتئین‌های بدون چین‌خوردگی کارکرد ترشحی پروتئین را حفظ می‌کند.

بیماری سلیاک (Celiac)

بیماری سلیاک (انتروپاتی حساس به گلوتن یا اسپروی غیرگرمسیری) نوعی بیماری التهابی در مخاط روده کوچک است که به‌علت پاسخ ایمنی در مقابل پروتئین گلوتن موجود در گندم ایجاد می‌شود. بیماری سلیاک با التهاب مزمن در مخاط روده کوچک که منجر به آتروفی پرزهای روده، سوءجذب و کمبودهای مختلف تغذیه‌ای که نشانه‌های غیررود‌ه‌ای را بارز می‌کند، توصیف می‌شود. این بیماری با رژیم غذایی محدود که عاری از گلوتن است درمان می‌شود. در این بیماران آنتی‌بادی‌های IgA و IgG اختصاصی ضدگلوتن و همچنین اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنزیم ترانس گلوتامیناز 2A، که این آنزیم گلوتن را به پروتئین گلیادین اصلاح می‌کند، تولید می‌شود. این اتوآنتی‌بادی‌ها زمانی که سلول‌های B اختصاصی آنزیم ترانس گلوتامیناز را از طریق اندوسیتوز گلوتامیناز میزبان که با پیوند کووالانسی به گلیادین متصل است، برداشت کرده و سپس پپتیدهای گلیادین را به سلول‌های T کمکی عرضه می‌کند که این سلول‌ها برای پاسخ اتوآنتی‌بادی کمک لازم را فراهم می‌کنند. این‌که آیا این آنتی‌بادی‌ها در پیشرفت بیماری کارآمد هستند هنوز مشخص نشده اما شاخص‌های مناسبی برای تشخیص این بیماری می‌باشند. شواهد قوی وجود دارد که نشان می‌دهند پاسخ سلول‌های T کمکی به گلیادین در بیماری‌زایی این بیماری دخالت دارند. سلول‌های T اختصاصی برای پپتیدهای گلیادین در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک یافت می‌شوند و فرآیند التهاب در روده شامل سلول‌های T و سایتوکاین‌های این سلول‌ها می‌باشد. پپتیدهای گلیادین به شکل بسیار محکم به دو آلل مولکول MHC نوع II به نام‌های HLA-DQ2 و HLA-DQ8 متصل می‌شود و این دو آلل خطر نسبی ابتلا به بیماری سلیاک را افزایش می‌دهند. ارتباط آلل‌های مختلف MHC با بیماری‌های خودایمنی در فصل پانزدهم با جزئیات کامل شرح داده خواهد شد. افزون بر پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T، لنفوسیت‌های $CD8^+$ T سلول‌کش، با این‌که پپتیدهای گلیادین را شناسایی نمی‌کنند، احتمال دارد از طریق کشتن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای در بیماری‌زایی بیماری سلیاک دخیل باشند. اگرچه منبع اصلی پپتیدهایی که با سلول‌های CTL شناسایی می‌شوند هنوز مشخص نشده است، اما آستانه سلول‌های CTL برای کشتن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای کاهش می‌یابد.

دیگر بیماری‌ها

آلرژی‌های غذایی با پاسخ‌های سلول TH2 در مقابل تعداد زیادی از پروتئین‌های مختلف غذایی ایجاد می‌شود و موجب بروز پاسخ‌های التهابی موضعی حاد در روده و سیستمیک با بلع این پروتئین‌ها می‌شود. آلرژی نتیجه پاسخ‌های سلول‌های T_H2 با میانجی‌گری آنتی‌بادی IgE به آنتی‌ژن‌های محیطی (آلرژن‌ها) می‌باشد که این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند پروتئین‌ها یا مواد شیمیایی که پروتئین‌های خودی را تغییر می‌دهند (هاپتن) باشند درمورد

آلرژی‌های غذایی، آنتی‌ژن‌های محیطی بلعیده می‌شوند و این مورد هم یکی از مثال‌هایی است که تحمل ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی نقص دارد. آنتی‌بادی‌های ضدآلرژن به گیرنده‌های Fc سطح ماستوسیت‌ها متصل شده و برخورد بعدی با آلرژن موجب اتصال متقاطع این گیرنده‌های Fc می‌شود که فعال‌شدن ماستوسیت‌ها را به‌دنبال دارد که آمین‌های پیش‌التهابی قوی، میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها آزاد می‌شوند. تعداد زیادی از ماستوسیت‌ها در آستر مخاط روده قرار دارند. بنابراین دوباره بلعیدن آلرژن غذایی با شخصی که از قبل سلول‌های T_H2 و پاسخ آنتی‌بادی IgA ضد این آلرژن ایجاد کرده است منجر به فعال‌شدن ماستوسیت‌ها با آلرژن می‌شود و وقایع پاتولوژیک در روده رخ می‌دهد. سایتوکاین‌های تولیدی از سلول T_H2 به‌طور مستقیم و حتی بدون شرکت IgE موجب تحریک حرکات دودی و هم‌چنین بروز علائم آلرژی غذایی می‌شود. این واکنش‌ها ممکن است سبب بروز علائم گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی شود، اما آلرژن می‌تواند جذب خون شود و موجب فعال‌ساختن ماستوسیت‌ها در تعداد زیادی از بافت‌های مختلف شود و علائم سیستمیک ایجاد نماید واکنش‌های آلرژیک با جزئیات بیش‌تر در فصل بیستم بحث خواهد شد.

پاسخ‌های طولانی ایمنی در مقابل میکروب‌های سیستم گوارشی می‌تواند منجر به ایجاد تومورهایی در مجرای گوارشی شود. بهترین نمونه ثبت شده، لنفوماهای MALT نامیده می‌شوند که در معده افرادی که عفونت مزمن باکتری هلیکوباکتر پیلوری دارند، دیده می‌شود. این لنفوماها تومورهایی هسند که از بدخیم شدن سلول‌های B فولیکولی در فولیکول‌های لنفاوی آستر مخاط ایجاد شده‌اند. اعتقاد بر این است که **هلیکوباکتر پیلوری** موجب تنظیم واکنش‌های التهابی می‌شود که باعث رشد و پیشرفت تومورها با القای سلول‌های B از طریق پیشبرد حوادث انکوژنیک ذاتی در این سلول‌ها می‌شود. در صورتی که لنفومای MALT معده قبل از گسترش به دیواره معده تشخیص داده شود، بیماران با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که در درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شوند، درمان‌پذیر است.

ایمنی در دیگر بافت‌های مخاطی

همانند مخاط گوارشی، مخاط در سیستم تنفسی، سیستم ادراری ـ تناسلی و چشم باید سد محافظتی در مقابل تهاجم میکروب‌های مختلف که در محیط قرار دارند ایجاد کنند و هم‌چنین تعادل بین پاسخ‌های کارآمد در مقابل میکروب‌های مهاجم و سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مقابل تعداد زیاد میکروارگانیسم‌های همسفره به‌وجود آورد. تعداد زیادی از ویژگی ایمنی که برای سیستم ایمنی مخاطی در مخاط سیستم گوارشی توصیف شد در مورد دیگر بافت‌های مخاطی هم صدق می‌کند. این ویژگی‌های مشترک شامل سدهای اپی‌تلیالی ترشح‌کننده موکوس و دفنسین، بافت‌های لنفوئید متمرکز که فقط در زیر اپی‌تلیوم قرار دارند، برداشت مداوم آنتی‌ژن‌ها از خارج از سدهای اپی‌تلیالی با سلول‌های ایمنی که در سدها قرار دارند، تولید مداوم پیام‌های پیش‌التهابی و تنظیمی از فرآورده‌های میکروبی که به گیرنده‌های TLR سلول‌های اپی‌تلیال و DCها متصل می‌شوند، تکیه قوی بر ایمنی هومورال با واسطه IgA برای ممانعت از تهاجم میکروب‌ها و حضور جمعیت‌هایی از DCهای اجرایی و تنظیمی که موجب تحریک انواع خاصی از پاسخ‌های سلول‌های T اجرایی یا تنظیمی می‌شود، می‌باشد. افزون بر این ویژگی‌های مشترک هر یک از بافت‌های مخاطی مختلف ویژگی‌های بی‌همتایی دارند که بازتابی از عملکردهای مجزا و هم‌چنین آناتومی متفاوت آن بافت است و از طرف دیگر مقادیر و متفاوتی از آنتی‌ژن‌های محیطی و میکروب‌ها در هر یک از این جایگاه‌ها حضور دارند. در ادامه ویژگی‌های بارز ایمنی مخاطی در این اعضا بحث خواهد شد و تمرکز اصلی به‌طور عمده بر سیستم تنفسی خواهد بود.

ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی

مخاط سیستم تنفسی در راه‌های بینی، نازوفارنکس، نای و درخت برونشی قرار دارد. در انتهای برونشیول‌های هوایی اپی‌تلیومی کیسه مانند، یا آلوئول قرار گرفته است که ممکن است به‌عنوان قسمتی از مخاط تنفسی در نظر گرفته شود. تنفس هوا، مخاط تنفسی را در معرض طیف مختلفی از مواد خارجی شامل ارگانیسم‌های عفونی معلق در هوا، گرده‌های گیاهان، ذرات گردوغبار و دیگر آنتی‌ژن‌های

مختلف محیطی قرار می‌دهد. فلور میکروبی در مخاط تنفسی در مقایسه روده از تراکم و تنوع کم‌تری برخوردار است و راه‌های هوایی عمقی و آلوئول‌ها به‌طور معمول عاری از ارگانیسم است. با وجود این، سازوکارهای مشابهی در سیستم ایمنی مخاط تنفسی برای حفظ تعادل بهینه بین فعال‌شدن ایمنی برای محافظت در مقابل عوامل بیماری‌زا و تنظیم ایمنی برای ممانعت از پاسخ‌های غیرضروری و زیادی که منجر به نقص در عملکرد فیزیولوژیک سیستم تنفسی شود، شرکت می‌کنند. شکست سیستم ایمنی در کنترل عفونت‌های تنفسی و پاسخ‌ها بیش از حد یا التهابی به عفونت‌ها از عوامل اصلی ایجاد بیماری و مرگ در سراسر دنیا هستند.

ایمنی ذاتی در سیستم تنفسی

اپی‌تلیوم چند لایه کاذب و استوانه‌ای مژک‌دار در اغلب بخش‌های مخاط تنفسی از جمله راه‌های بینی، برونش‌ها و نازوفارنکس قرار دارد که همانند اپی‌تلیوم مخاطی در روده سد فیزیکی و شیمیایی عملکردی ایجاد می‌کند که سلول‌ها با اتصالات محکم بین سلولی، ترشح موکوس، دفنسین‌ها و کاتلسیدین‌ها فعالیت می‌کنند. موکوس موجود در راه‌های هوایی مواد خارجی از جمله میکروب‌ها را به دام انداخته و مژک‌ها موکوس و میکروب‌های به دام افتاده را به سمت بالا و خارج از ریه حرکت می‌دهند. اهمیت موکوس و مژک در اجرای نقش حفاظتی ایمنی ذاتی در ریه با افزایش عفونت‌های ریوی شدید و خطرناک در افرادی که عملکرد مژک‌ها کاهش یافته، مانند افراد سیگاری یا نقص در تولید موکوس در بیماران مبتلا به فیبروز، نشان داده شده است.

پاسخ ایمنی ذاتی در آلوئول‌ها با کارکردهای ضدمیکروبی بسیار کنترل‌شده اعمال می‌شود تا از ایجاد التهاب ممانعت کند، زیرا احتمال دارد در تبادل گاز نقص ایجاد کند. آلوئول‌ها در حالت طبیعی استریل هستند اما به عفونت و پنومونی برونش‌ها مستعد هستند و هم‌چنین سلول‌های آستر آلوئول‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم با ویروس‌ها عفونی شوند. پروتئین‌های سورفکتانت A (SP-A) و D (SP-D) که از اعضای خانواده کالکتین‌ها هستند (بازگشت به فصل ۴). در درون فضای آلوئول‌ها ترشح می‌شوند و به کربوهیدرات PAMPها تعداد زیادی از عوامل بیماری‌زا متصل می‌شوند. این سورفکتانت‌ها در خنثی‌سازی ویروس‌ها و پاک‌سازی میکروب‌ها از فضای هوایی شرکت می‌کنند، اما آن‌ها هم‌چنین پاسخ‌های التهابی و آلرژیک در ریه را سرکوب می‌کنند. به‌عنوان مثال، SP-A پیام‌دهی TLR2 و TLR4 و بروز سایتوکاین‌های التهابی در ماکروفاژهای آلوئولی را مهار می‌کند و هم‌چنین SP-A با اتصال به TLR4 مانع از اتصال لیپوپلی‌ساکارید می‌شود SP-A و SP-D فعالیت بیگانه‌خواری ماکروفاژهای آلوئولی را کاهش می‌دهند.

ماکروفاژهای آلوئولی نماینده اکثریت سلول‌های آزاد در فضای درون آلوئولی هستند. این سلول‌ها از لحاظ کارکردی از ماکروفاژهای اغلب بافت‌ها متفاوت هستند، زیرا دارای فنوتایپی ضدالتهابی هستند. این دسته از ماکروفاژها IL-10، نیتریک اکساید و TGF-β را بارز می‌کنند و در مقایسه با ماکروفاژهای مستقر در دیگر بافت‌ها مانند طحال و کبد از قدرت بیگانه‌خواری ضعیفی برخوردار هستند. ماکروفاژهای آلوئولی پاسخ‌های سلول T و عرضهٔ آنتی‌ژن با DCهای $CD103^+$ در راه‌های هوایی را مهار می‌کنند.

ایمنی تطبیقی در سیستم تنفسی

اگرچه مقدار IgA ترشحی در راه‌های هوایی خیلی کم‌تر از میزان آن در مجرای گوارشی است، اما سیستم غالب ایمنی حفاظتی هومورال همانند دیگر بافت‌های مخاطی IgA ترشحی است. IgG ترشحی نقش مهمی در راه‌های هوایی فوقانی دارد. جایگاه‌های آناتومی برای فعال‌شدن، تمایز و تعویض نوع ایزوتایپ آنتی‌بادی به IgA در سلول‌های B مبتدی متفاوت می‌باشد و شامل لوزه‌ها و آدنوئیدها در نازوفارنکس و گره‌های لنفاوی قفسه سینه و یا برونش‌ها در ریه‌ها می‌باشد. در مقایسه با روده تعداد کمی از فولیکول‌های لنفاوی مجتمع و مجزا در آستر مخاط راه‌های هوایی پایینی وجود دارند و هم‌چنین تعداد اندکی از پاسخ‌های ایمنی هومورال در این جایگاه‌ها شروع می‌شود. لانه‌گزینی پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA در درون بافت راه‌های هوایی و در اپی‌تلیوم مخاط تنفسی وابسته به ترشح کموکاین CCL28 از سلول‌های اپی‌تلیوم تنفسی و بروز گیرند آن، CCR10، روی پلاسماسل‌ها می‌باشد. IgA و IgG از راه سازوکارهای گیرنده poly-Ig و FcRn که برای

انتقال درون سلولی در روده استفاده می‌شد به مجرا راه‌های هـوایـی انـتقال داده مـی‌شوند. پـاسخ‌های IgE در مـقابل آنتی‌ژن‌های راه‌های هوایـی بـه‌طور مکـرر در بـیماری‌های آلرژیک در سـیستم تـنفسی رخ مـی‌دهد، از جـلمه ایـن بیماری‌ها مـثل تب یـونه و آسـم مـی‌باشد. IgE عـملکرد اجرایی خود را از طریق اتـصال بـه مـاستوسیت‌ها کـه بـه فراوانی در راه‌های هوایی یافت می‌شوند، انجام می‌دهد.

پاسخ‌های سلول‌های T در ریه از طریق عرضه آنتی‌ژن با DC هایی که آنتی‌ژن را از راه‌های هوایی گرفته‌اند شروع می‌شود و این عرضه آنتی‌ژن بـه سـلول‌های T مـبتدی در گره‌های لنفاوی قفسه سینه‌ای و پـیش بـرونشی صـورت مـی‌گیرد. شـبکه‌ای از سـلول‌های DC در مـخاط راه‌هـای هوایی حضور دارند که این DC ها را می‌توان براساس بروز شاخص‌های سطح و جایگاه آن‌ها به زیرگروه‌هایی تـقسیم کرد DC های $CD103^{+}$ $CD11b^{-}$ زوائد دندریتی خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال برونشی عبور داده و وارد مجرا راه‌های هایی می‌کنند. این دسته از DC ها آنتی‌ژن را گرفته، به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده مهاجرت کرده و آنتی‌ژن‌های پردازش شده را به سلول‌های T مبتدی عـرضه مـی‌کنند و موجب تـمایز سـلول‌های T بـه زیـرگروه T_H2 مـی‌گردند. سلول‌های T_H2 به مخاط برونش باز می‌گردند، جایی که با آلرژن‌های ارائه‌شده با سلول‌های DC در آستر مخاط دوباره فعال می‌شوند. این، مسیر اصلی برای پیشرفت آسم آلرژیک است (بازگشت به فصل ۲۰). دیگر DC های آستر مخاط در قسمت زیرین سلول‌های اپی‌تلیال یافت می‌شوند که به‌طور عمده $CD103^{-}$ $CD11b^{+}$ هستند.

ایمنی مخاط در سیستم ادراری ـ تناسلی

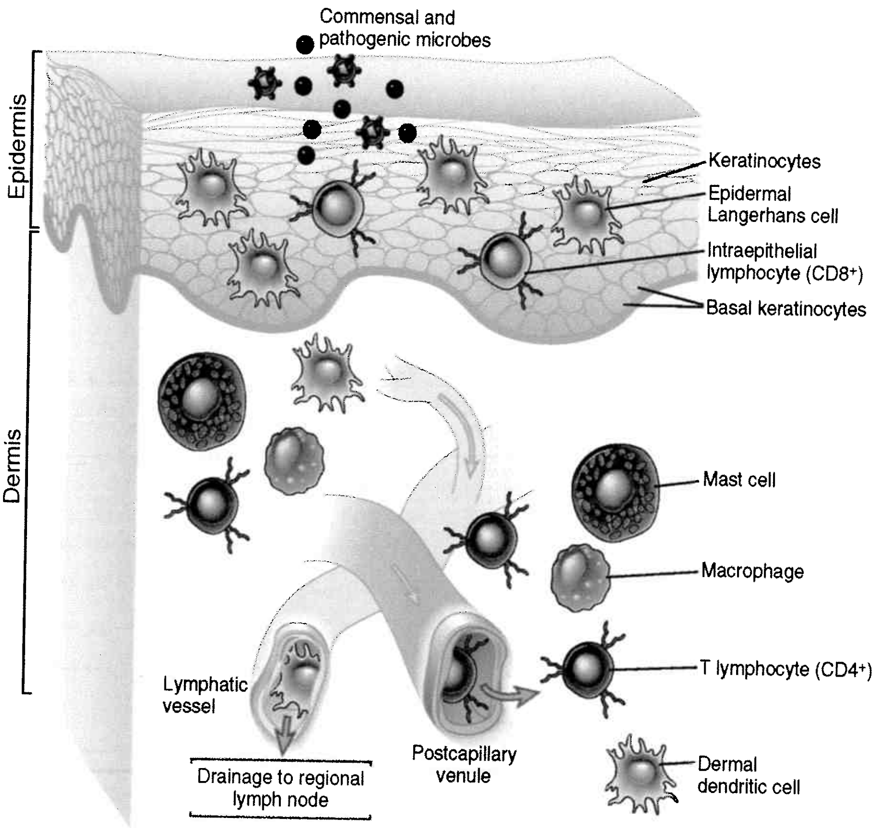
دفاع ایمنی ذاتـی مـقابل تـهاجم مـیکروب‌ها و عـفونت‌ها همانند دیگر سدهای مخاطی در واقع بـه‌علت قـرارگـرفتن اپـی‌تلیال بـه‌صورت لایـه پـوششی است. اپـی‌تلیوم سنگ‌فرشی چند لایه در مخاط واژن و انتهای پـیش آبـراه مردان قرار دارد و لایه‌ای از اپی‌تلیوم استوانه‌ای ترشح‌کننده در مجرای تناسلی فوقانی زن‌ها قرار گرفته است. اپـی‌تلیوم واژن شامل سلول‌های لانگرهانس، انواع مختفی از DC ها و ماکروفاژها مـی‌باشد کـه در زیـر اپـی‌تلیوم واژن، دهـانه داخلی رحم و پیش آبراه قرار دارند. هم‌چنین سلول‌های T و B مستقر در مخاط تـناسلی یـافت شـده‌انـد. تـفاوت در فنوتایپ DC ها و ماکروفاژهای مخاطی در سیستم تناسلی زن‌ها با آن‌هایی که در مجرای گوارشی وجود دارند احتمال دارد استعداد بیش‌تر برای ابتلا بـه عـفونت HIV را تـحت تأثیر قرار دهد. به‌علت فقدان بافت‌های لنفوئید وابسـته بـه مخاط، تعداد بسیار کمی از بازوهای ایمنی تطبیقی به این نواحی اختصاص داده شده‌اند. برخلاف دیگر مخاط‌ها کـه IgA، آنـــتی‌بادی اصـلی را تشکـیل مـی‌داد، بـیش‌تر آنتی‌بادی‌های موجود در ترشحات تناسلی IgG می‌باشند، نزدیک به نیمی از پلاسماسل‌های تولیدکننده آنـتی‌بادی در مخاط مجرای تناسلی، IgG ترشح می‌کنند.

سیستم ایمنی پوستی

پوست از دو لایه اصلی تشکیل شده است، لایه خارجی یا اپی‌درم که به‌طور عمده از سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده و با لایه نازکی از غشای پایه جدا شده است. لایه دیگر درم است در زیر اپی‌درم قـرار گـرفته، ایـن لایـه شـامل بـافت پیوندی و ساختارهای ویژه‌ای مثل فولیکول‌ها مـو و غـدد عرق می‌باشد. در درون هر دو لایه انواع مختلفی از سلول‌ها و محصول‌های آن‌ها قرار دارد که سیستم ایمنی پـوستی را تشکیل می‌دهند (شکل ۹-۱۴) که سد فیزیکی و فـعالیت دفاعی ایمنی ضدمیکروب‌ها را فراهم می‌کند، پوست افراد بالغ بر سطحی معادل ۲ مترمربع دارد و دومین سد بـزرگ دفاعی بدن در مقابل میکروب‌های محیطی و دیگـر مـواد خارجی است. با وجود این در خارجی‌ترین قسمت پوست تـعداد زیـادی از مـیکروب‌ها بـه‌صورت نـرمال کـلونیزه می‌شوند و ایـن سـد فـیزیکی بـه‌طور مکـرر بـا ضـربه یـا سوختگی شکاف بر می‌دارد. بنابراین پوست جایگاه ورود عمومی برای طیف مختلفی از مـیکروب‌ها و دیگـر مـواد خارجی و هم‌چنین محلی برای تعداد زیادی از پـاسخ‌های ایمنی است.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست

اپی‌درم سد فیزیکی در مقابل تهاجم میکروب‌ها فراهـم می‌کند. اپی‌درم از چندین لایه اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی چـند لایه ساخته شده که به‌طور تقریبی کل لایه‌ها به‌طور کامل از نوعی سلول اپی‌تلیال تخصصی به نام کراتینوسیت ساخته



شکل ۹-۱۴. اجزای سلولی سیستم ایمنی پوست. اجزای اصلی سیستم ایمنی پوستی در این تصویر نشان داده شده که شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های درون اپی‌درمی که همگی در اپی‌درم قرار گرفته‌اند و لنفوسیت‌های T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در درم قرار دارند.

شده است. لایه پایه از سلول‌های کراتینوسیت در غشای پایه لنگر انداخته و به‌طور مداوم در حال تکثیر می‌باشند و سلول‌های پیشتاز در حال بلوغ به سمت بالای غشای پایه حرکت کرده و به چندین لایه مختلف تمایز می‌یابند. در لایه بالایی، لایه‌ای با عنوان لایه شاخی قرار دارد که سلول‌های دچار مرگ برنامه‌ریزی شده و از این رو نوعی سد دائمی غنی از لیپید و کراتین ایجاد می‌کند که برای محافظت در مقابل میکروب‌ها و عوامل خطرساز فیزیکی و شیمیایی مهم می‌باشد.

افزون بر نقش پوست در ایجاد سد فیزیکی، کراتینوسیت‌ها به عوامل بیماری‌زا پاسخ داده و از طریق تولید پپتیدهای ضدمیکروبی به میکروب‌ها آسیب وارد کرده و آن‌ها را می‌شکنند و هم‌چنین سایتوکاین‌های مختلف تولید کرده که پاسخ‌های ایمنی را تقویت و تنظیم می‌کنند. پپتیدهای ضدمیکروبی که ازکراتینوسیت‌ها تولید می‌شوند شامل دفنسین‌ها، S100 و کاتلسیدین‌ها می‌باشند (بازگشت به فصل ۴). سایتوکاین‌هایی که از کراتینوسیت‌ها تولید می‌شوند شامل TNF، IL-1، IL-6، IL-18 و IL-33 که تمایز و فعال‌شدن DCها در اپی‌درم می‌شود و IL-10 که پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌کنند. کراتینوسیت‌ها کموکاین‌های CC127 را تولید می‌کنند که در فراخوانی لنفوسیت‌های بارزکننده

CCR10 شرکت می‌کنند. عوامل کارآمد در القای بروز دفنسین‌ها، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها به گیرنده‌های ایمنی ذاتی شامل TLRs و NLRs وابسته است. کراتینوسیت‌ها اغلب TLRها و NLRP3 را بارز می‌کند که موجب تشکیل جسم التهابی پردازش‌گر IL-1 می‌شود (بازگشت به فصل چهارم). کراتینوسیت‌ها در پوست طبیعی به‌طور ذاتی سایتوکاین‌های pro-IL-1 و pro-IL-18 تولید می‌کنند. محرکی مانند تابش ماورای بنفش (UV) موجب فعال‌شدن جسم التهابی می‌شود که این پیش سایتوکاین‌ها را به شکل فعال تبدیل می‌کند و دلیلی بر پاسخ التهابی در آفتاب سوختگی است. هنگامی که مسیرهای انتقال پیام با پاسخ‌های التهابی همراه شوند، همانند مسیرهای NF-κB و STAT3 که به‌طور ژنتیکی فقط در کراتینوسیت‌های فعال شده باشند، موجب توسعه بیماری‌های التهابی پوست در موش‌ها می‌شود که نشان‌دهنده پتانسیل کراتینوسیت‌ها به‌عنوان بازیگر اصلی پاسخ‌های ایمنی پوستی می‌باشد.

چندین جمعیت از DCها به‌طور طبیعی در پوست حضور دارند که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آغاز پاسخ سلول‌های T در مقابل میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های محیطی که از طریق پوست وارد بدن شده‌اند، شرکت می‌کنند. در اپی‌درم، سلول هایلانگرهانس بیش‌ترین تعداد از DCها را شامل می‌شوند که گیرنده لکتینی نوع C به نام لانگرین (CD207) را بروز می‌دهند و تعداد زیادی گرانول‌های سیتوپلاسمی به نام بیربک[1] دارند (بازگشت به شکل ۴-۶). زوائد دندریتی به سلول‌های لانگرهانس شبکه‌ای تورمانند متراکم بین کراتینوسیت‌های اپی‌درم ایجاد می‌کنند. در درم، DCهای بارزکننده لانگرین و $CD103^+$ که از رده سلول‌های لانگرهانس جدا هستند به‌صورت پراکنده حضور دارند و هم‌چنین DCهایی که برای لانگرین منفی بوده، مانند DCهای پلاسموسیتوئید در درم یافت می‌شوند. هر یک از این جمعیت‌های DC گیرنده‌های شناسایی الگوی ذاتی بارز می‌کنند که به DAMPهای بارزشده در میکروب‌ها و DAMPهای بارزشده در سلول‌های آسیب‌دیده متصل می‌شوند و از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی پاسخ می‌دهند.

DCهای پوست پروتئین‌های خارجی را برداشت کرده و آن‌ها را به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده منتقل کرده و پپتیدهای پردازش‌شده از این پروتئین‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند و یا این‌که آنتی‌ژن‌های پروتئینی را عبور داده و به دیگر DCهای ساکن در گره‌های لنفاوی تحویل می‌دهند. هنگامی که سلول‌های لانگرهانس با میکروب‌ها مواجه می‌شوند. از طریق گیرنده‌های شبه Toll و دیگر حس‌گرهای میکروبی فعال می‌شوند (بازگشت به فصل ۶). سلول‌ها اتصالات خود برای ماندن در اپی‌درم را از دست داده، وارد رگ‌های لنفاوی شده و شروع به بارز گیرنه کموکاینی CCR7 نموده و در پاسخ به کموکاین‌ها تولیدشده در محل به نواحی تخلیه‌کننده قرار دارند. هم‌چنین سلول‌های لانگرهانس در حین مهاجرت به سلول‌های عرضه‌کنند کارا بالغ می‌شوند. چیزی که هنوز مشخص نشده میزان شرکت زیرگروه‌های مختلف DC پوست برای القای پاسخ سلول‌های T است. مدل‌های موشی تهیه شده‌اند که تحت شرایط مناسب سلول‌های DC بارزکننده لانگرین به‌طور انتخابی حذف شده‌اند که نتیجه آن موش‌هایی هستند که سلول‌های لانگرهانس را ندارند ولی DCهای درم را دارند. با استفاده از این مدل‌ها محققان نشان داده‌اند که پاسخ تعدادی از سلول‌های T در مقابل پروتئین‌های خودی که به‌طور شیمیایی تغییر داده شده‌اند، مدلی برای ازدیاد حساسیت شدید تماسی، در غیاب سلول‌های لانگرهانس اتفاق می‌افتند. گذشته از این، پاسخ سلول‌های در مقابل ویروس‌های معینی، از جمله هرپس ویروس‌ها، وابسته به DCهای $CD103^+$ بارزکننده لانگرین می‌باشد نه به سلول‌های لانگرهانس. به نظر می‌رسد سلول‌های لانگرهانس برای ایجاد پاسخ سلول‌ها T_H2 که موجب درماتیت اتوپیک می‌شوند لازم هستند. نقش جمعیت‌های مختلف DC پوست با توجه به مقدار و نوع آنتی‌ژن می‌تواند متفاوت باشد و به همین صورت هم بین انسان و موش متفاوت است.

در شرایط طبیعی، پوست انسان شامل تعداد زیادی سلول T است که ۹۵٪ این سلول‌ها فنوتایپ خاطره دارند. در هر سانتی‌مترمربع از پوست انسان یک میلیون سلول T قرار گرفته که در مجموعه 2×10^{10} سلول T در پوست وجود دارد. ۹۸٪ از این سلول‌های T در درم حضور

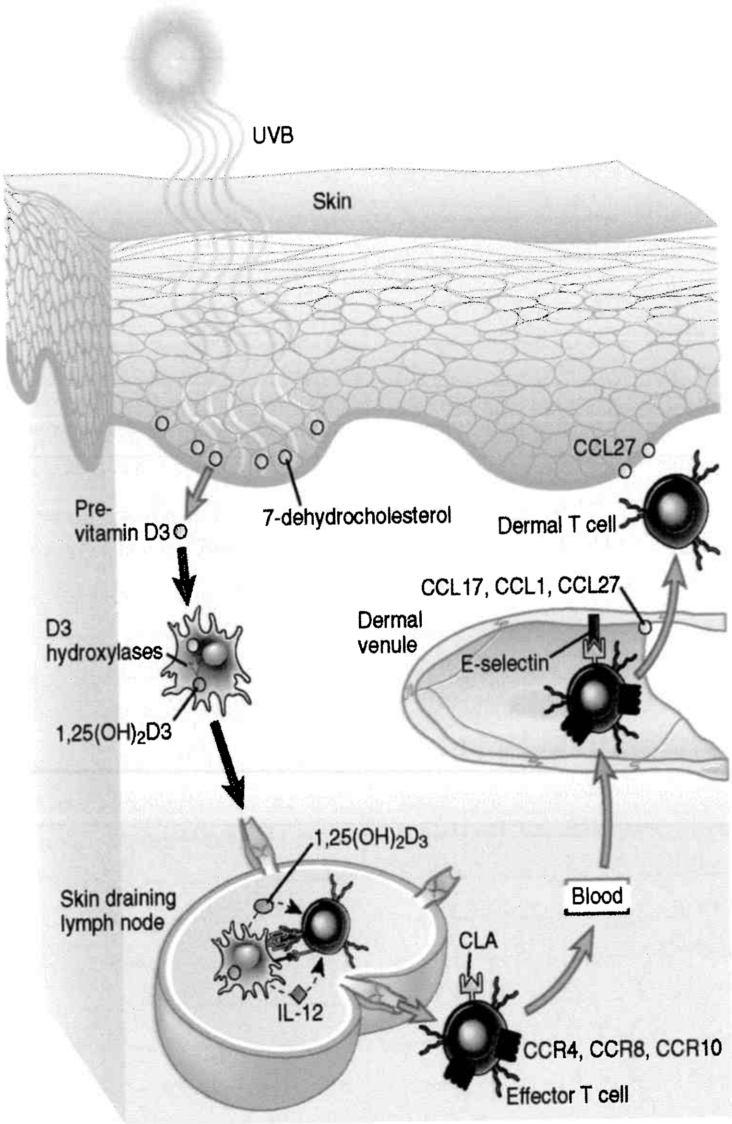
---
1. Birbeck

دارند و ۲٪ لنفوسیت‌ها درون اپی‌درم هستند. لنفوسیت‌های درم (هردو گروه لنفوسیت $CD4^+$ و $CD8^+$) به‌طور غالب در نواحی اطراف رگ‌ها قرار دارند و به‌طور معمول شاخص‌های فنوتایپی معمول برای سلول‌های فعال‌شده یا خاطره‌ای را بارز می‌کنند. هنوز مشخص نشده این سلول‌ها به‌طور مداوم ساکن درم هستند یا فقط به صورت موقتی به عنوان قسمتی از گردش سلول‌های T خاطره‌ای بین خون و مویرگ‌های لنفاوی درحال عبورند. سلول‌های $CD4^+$ T از هریک از زیرگروه‌های اصلی، T_H1، T_H2، T_H17 و Terg، در پوست یافت می‌شوند. سلول‌های T_H1 و T_H17 به‌ترتیب برای دفاع در مقابل میکروب‌های درون و خارج‌سلولی اهمیت دارند (همانند دیگر بافت‌ها). دو سایتوکاین شناساگر سلول‌های T_H17، IL-17، IL-22، به‌عنوان القاکننده بروز دفنسین و کاتلیسیدین‌ها از کراتینوسیت‌ها شناخته شده‌اند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌درم که اغلب $CD8^+$ هستند نسبت به لنفوسیت‌های T دیگر بافت‌های خارج از پوست گیرنده‌های آنتی‌ژنی محدودتری را بارز می‌کنند. در موش‌ها (و تعدادی از گونه‌های دیگر) بیش‌تر لنفوسیت‌های درون اپی‌درم، سلول‌های T هستند که گیرنده آنتی‌ژن $\gamma\delta$ را بارز می‌کنند.

سلول‌های T در پوست مولکول‌های لانه‌گزینی را بروز می‌دهند که مهاجرت آن‌ها به بیرون از رگ‌های کوچک درمی را هدایت می‌کند (شکل ۱۰-۱۴). مهاجرت سلول‌های اجرایی و خاطره سلول‌های T به درون پوست وابسته به بروز آنتی‌ژن‌های پوستی لنفوسیتی (CLA) در سطح سلول‌های T است که نوعی سلکتین -E بوده و به قسمتی از کربوهیدارت‌هایی روی گلیکوپروتئین‌های مختلف در سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود. افزون بر این سلول‌های T گیرنده‌های کموکاینی CCR4، CCR8 و CCR10 را بارز می‌کنند که به ترتیب به کموکاین‌های CCL17، CCL1 و CCL27 متصل شده و برای عبور و مرور سلول T به پوست لازم هستند. ویژگی‌های لانه‌گزینی سلول‌های T در پوست در طول فعال‌شدن این سلول‌ها در گره‌های لنفاوی نشانه‌گذاری سلول‌های T در گره‌های لنفاوی مزانتریک برای لانه‌گزینی در روده، که پیش‌تر در این فصل شرح داده شد. هنگامی که سلول‌های T مبتدی آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با DCها در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست را شناسایی کرده پیام‌هایی از DCها دریافت می‌کنند که نه فقط تکثیر و تمایز سلول‌های T اجرایی را القا می‌کنند بلکه هم‌چنین موجب القای بروز مولکول‌های لانه‌گزینی پوست ازجمله CLA، CCR4، CCR8 و CCR10 می‌شود. شگفت‌آور است که نور خورشید و ویتامین D نقش مهمی در مهاجرت سلول‌های T به پوست، مشابه نقش ویتامین A و متابولیت آن اسید رتینوئیک در مهاجرت لنفوسیت‌ها به روده، ایفا می‌کنند. اشعه ماورای بنفش B (UVB) نور خورشید بر ۷- دهیدروکلسترول ساخته‌شده در لایه پایه از اپی‌درم عمل کرده و آن را به پیش ویتامین D_3 تبدیل می‌کند. DCهای درم آنزیم ویتامین D_3 هیدروکسیلاز را بارز می‌کنند که پیش ویتامین D_3 را به فرم فعال آن یعنی $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌کند. هنگامی که DCها آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند فرم فعال ویتامین D_3 را آزاد کرده که وارد سلول T می‌شود، سپس به هسته منتقل شده و رونویسی از گیرنده کموکاینی CCR10 را فعال می‌کند. ویتامین $1,25(OH)_2D_3$ بروز مولکول CCR10 در سطح سلول‌های T مبتدی فعال‌شده با DCهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن را القا می‌کند. IL-12 ساخته‌شده با DCها در القای مولکول CLA شرکت می‌کند. در طول فعال‌شدن سلول T در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست به‌علت پیام‌هایی که هنوز شناخته نشده‌اند بروز CCR4 و CCR8 افزایش و اینتگرین لانه‌گزینی در روده $\alpha_4\beta_7$ کاهش می‌یابد. از این رو سلول‌های T فعال‌شدن در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست به سلول‌های T اجرایی متمایز شد که به‌طور ترجیحی به پوست باز می‌گردند. هم‌چنین $1,25(OH)_2D_3$ احتمال دارد به‌طور موضعی در سلول‌های T اجرایی و خاطره درم عمل‌کرده بروز CCR10 را افزایش داده و مهاجرت سلول‌های T به اپی‌درم را تقویت می‌کند. زیرا کموکاین CCL27 که لیگاند CCR10 می‌باشد در کراتینوسیت‌ها ساخته می‌شود.

بیماری‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی در پوست

تعداد زیادی از بیماری‌های التهابی مختلف به‌علت نقص در تنظیم یا نامناسب بودن پاسخ‌های ایمنی در پوست ایجاد می‌شوند. تنها دو نمونه از این بیماری‌ها در ادامه این فصل



شکل ۱۰-۱۴. ویژگی‌های لانه گزینی لنفوسیت‌ها در پوست. ویژگی‌های لانه گزینی در پوست برای لنفوسیت‌های اجرایی، هنگام تمایز یافتن از پیش‌سازهای مبتدی در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست نشانه‌گذاری می‌شوند. ۷- دهیدروکلسترول که پیش‌ساز ویتامین D است در لایه قاعده‌ای اپیدرمی ساخته شده و با یک سری از اعمال مثل اشعه‌های ماورای بنفش در نور خورشید و آنزیم هیدروکسیلاز در سلول‌های دندریتیک درم به فرم فعال ویتامین $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌شود. در طی فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی با سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست $1,25(OH)_2D_3$ سبب القای بروز CCR10 شده IL-12 بروز سلکتین -E لیگاند آنتی‌ژن لنفوسیتی پوست (CLA) را القا می‌کند و دیگر پیام‌ها بروز CCR4 را القا می‌کنند. سلول T اجرایی تمایز یافته وارد جریان شده و مولکول‌های لانه گزینی که در سطح سلول بارز شده موجب ورود مستقیم از وریدچه‌های درم و درون پوست می‌شوند، زیرا مولکول القای سلکتین -E و کموکاین CCL27، CCL1 و CCL17 (لیگاندهایی برای CCR10، CCR8 و CCR4) در اندوتلیوم وریدچه‌ها در پوست بارز می‌شوند.

بحث خواهد شد. تنها بر این بیماری‌های التهابی پوستی، چندین لنفومای بدخیم به‌طور اولیه پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند که بیش‌تر این‌ها از سلول‌های T لانه‌گزینی در پوست مشتق می‌شوند.

سوریازیس؛ نوعی اختلال التهابی مزمن در پوست است که با پلاک‌های قرمز پوسته پوسته توصیف می‌شود و دلیل ایجاد آن نقص در تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سلول‌ها T تحریک‌شده با محرک‌های مختلف محیطی می‌باشد. شواهدی موجود است که نشان میدهد سوریازیس هنگامی آغاز می‌گردد که ضربه‌ای یا عفونتی تولید کاتلسیدین IL-37 از کراتینوسیت‌ها را القا کرده که با DNA میزبان تشکیل مجموعه‌ای می‌دهد و از طریق TLR9، DCهای پلاسموسیتوئید پوست را فعال می‌کنند. DCهای پلاسموسیتوئید فعال‌شده مقدار فراوانی از IFN-α را تولید کرده و پوست دچار پسوریازیس نشانه‌های قوی از حضور اینترفرون نوع I دارند (بروز بسیاری از ژن‌های القاشده توسط اینترفرون‌ها). یکی از آثار IFN-α فعال کردن دیگر DCها می‌باشد که مهاجرت آن‌ها به گره‌های لنفاوی را القا کرده و در آن‌جا سلول‌های T کمکی با اختصاصی بود آنتی‌ژنی ناشناخته را فعال می‌کنند و در نهایت این سلول‌های T به سلول‌های اجرایی لانه‌گزین در پوست دگرگون می‌شوند. این سلول‌های T درم گردش کرده و موجب تقویت آبشار التهابی و هم‌چنین باعث دوام تکثیر کراتینوسیت‌ها می‌شوند. هر دو سلول T_H1 و T_H17 در این مرحله از بیماری دخالت دارند. کارآزمایی‌های بالینی آنتاگونیست‌های IL-17 همین‌طور مهارکننده‌های TNF اثربخشی چشمگیری را در بیماری سوریازیس نشان داده‌اند. سؤال اساسی که درباره این بیماری هنوز بدون پاسخ مانده است، شناسایی آنتی‌ژن‌هایی است که با سلول‌های T شناسایی می‌شوند.

درماتیت آتوپیک، بیماری التهابی مزمن در پوست است که با راش‌های (بثورات پوستی) خارش‌دار توصیف می‌شود. درماتیت آتوپیک ناشی از پاسخ‌ها به آنتی‌ژن‌های محیطی در افراد حساس می‌باشد. مدارکی در دست که نشان می‌دهد این بیماری هنگامی که نقایصی در سد اپیدرمی وجود داشته باشدکه منجر به افزایش ورود آنتی‌ژن به پوست می‌گردد و نیز با تکیه بر پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T_H2 به آنتی‌ژن‌هایی بی‌ضرر، به‌وجود می‌آید. جهش‌ها در یک پروتئین ساختمانی درگیر در تمایز کراتینوسیت‌ها و کارکرد سد اپیدرمی که فیلاگرین[1] نامیده می‌شود. اغلب با درماتیت آتوپیک در ارتباط بوده است. پاسخ‌های ثانویه ناشی از سلول‌های T_H2 سلول‌های B را برای ساخت IgE اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های محیطی تحریک می‌کند و هم‌چنین فعال‌شدن وابسته به IgE ماست‌سل در پاسخ به آن آنتی‌ژن‌ها (بازگشت به فصل ۲۰) در ایجاد علائم بالینی این بیماری شرکت می‌کند.

بافت‌های ممتاز ایمنی

پاسخ‌های ایمنی و التهاب همراه با آن در قسمت‌های معینی از بدن از جمله مغز، چشم، بیضه‌ها، جفت و جنین با خطر زیادی همراه است که احتمال دارد منجر به مرگ، از کار افتادگی عضو یا اختلال در تولیدمثل شود. این بافت‌ها که به درجات مختلف در مقابل پاسخ‌های ایمنی محافظت شده‌اند، **جایگاه‌های ممتاز ایمنی**[2] نام‌گذاری می‌شوند. آقای پیتر مداوار، برنده جایزه نوبل، واژهٔ ممتاز بودن ایمنی را در سال ۱۹۴۰ برای توصیف بی‌پاسخی ایمنی در بافت‌های پیوندی درون مغز و حفره قدامی چشم در حیوانات آزمایشگاهی پایه‌گذاری کرد. آنتی‌ژن‌های خارجی که پاسخ‌های ایمنی در بیش‌تر بافت‌ها ایجاد می‌کنند، در جایگاه‌های ممتاز ایمنی اغلب موجب ایجاد تحمل می‌شوند. سازوکارهایی که ممتاز شدن ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد در این بافت‌ها متفاوت بوده و هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. تعدادی از این سازوکارها شبیه به سازوکارهای تنظیمی در روده و پوست بوده که پیش‌تر در این فصل بحث شد و سازوکارهای تحمل به خود در فصل پانزدهم مورد بحث قرار خواهد گرفت. در این قسمت از فصل تعدادی از ویژگی‌های شناخته شده بافت‌های مختلف ممتاز ایمنی را مورد بحث قرار خواهیم داد.

---

1. Filaggrin
2. Immune privileged

در بعضی از کتاب‌ها به این نواحی، مناطق مصون از ایمنی گفته می‌شود اما تا حدودی اشتباه است زیرا عبور و مرور لکوسیت‌ها در شرایط «فیزیولوژیک» در اینجا صورت می‌گیرد اما پاسخ ایمنی دیده نمی‌شود، در حالی که در شرایط «پاتولوژیک» در همین نواحی شاهد پاسخ‌های ایمنی خواهیم بود ـ [مترجم].

ممتاز بودن ایمنی در چشم، مغز و بیضه

چشم

بینایی که برای بقای بیش‌تر پستانداران ضروری است به راحتی در اثر التهاب درون چشم دچار مشکل می‌شود. سازوکارهای تکاملی که پاسخ‌های ایمنی و التهاب را در چشم کاهش می‌دهند در حفره قدامی چشم به‌طور کامل توصیف شده‌اند، حفره قدامی شامل فضایی پر از مایع است که در جلوی آن قرنیه به‌صورت شفاف قرار گرفته و در پشت آن عنبیه و عدسی قرار دارند. التهاب در این حفره می‌تواند منجر به کدورت در قرنیه و عدسی شده و دید را کم کند. تعدادی از ویژگی‌های ممتاز بودن ایمنی که با مطالعه در اتاقک قدامی چشم توصیف شده‌اند، قابل ارائه برای دیگر جایگاه‌های بینایی از جمله: حفره زجاجیه و فضای زیرین ناحیه شبکیه می‌باشند. ویژگی‌های آناتومی حفره قدامی که در ممتاز بودن ایمنی دخالت دارند، شامل اتصالات محکم و مقاومت به ورود و نشست رگ‌های خونی در بافت‌هایی که مجاور اتاقک قدامی قرار دارند (تحت عنوان سد خونی - چشمی[1])، ماهیت بدون رگ قرنیه، فقدان مجاری تخلیه‌کننده لنف در حفره قدامی که دسترسی سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های چشم را محدود می‌کند، می‌باشند. چندین عامل محلول که ویژگی سرکوب ایمنی و ضدالتهابی دارند در زجاجیه اتاقک قرار گرفته‌اند و شامل نوروپپتیدها (هورمون محرک ملانوسیت ـ آلفا، پپتید محرک رگی روده‌ای و سوماتواستاتین)، TGF-β و ایندول آمین ۲و۳- دی‌اکسیژناز (IDO) می‌باشند. سلول‌های اتاقک قدامی شامل اپی‌تلیوم عنبیه و اندوتلیوم بوده که به‌طور ساختاری و Fas-L و PD-L1 را بارز کرده که در اتصال به سلول‌های T به ترتیب موجب مرگ و غیرفعال شدن سلول‌های T می‌شوند.

انحراف ایمنی[2] در اتاقک قدامی پدیده‌ای است که آنتی‌ژن پروتئینی خارجی به درون اتاقک قدامی معرفی شده و موجب القای تحمل سیستمیک مستقیم به این آنتی‌ژن‌ها می‌شود. در واقع، این پدیده احتمال ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌های خارجی که در چشم قرار می‌گیرند را کاهش می‌دهد. تحمل از طریق کاهش‌دادن پاسخ‌های التهابی سلول T یا آنتی‌بادی بر ضد همین آنتی‌ژن‌ها هنگامی که به صورت جایگاه‌های خارج چشمی معرفی می‌شوند، در مقایسه با پاسخ‌هایی که در اشخاص فاقد این آنتی‌ژن‌های درون چشمی هستند، قابل اندازه‌گیری خواهد بود. انحراف ایمنی در اتاقک قدامی احتمال دارد با میانجی‌گری سلول‌های Treg انجام گیرد. مطالعه در موش‌ها نشان داده است که معرفی آنتی‌ژن در حفره قدامی چشم موجب انتقال این آنتی‌ژن‌ها با سلول‌های DC و ماکروفاژها و از طریق جریان خون وارد طحال شده و با سلول‌های B طحالی آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T مبتدی عرضه می‌کنند و سبب تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها می‌شوند.

برخلاف آن‌چه که تاکنون پیرامون تحمل القا شده به آنتی‌ژن‌های بیگانه در اتاقک قدامی چشم گفته شد، آنتی‌ژن‌های خودی در چشم از دسترس سیستم ایمنی دور نگه داشته می‌شوند و به این علت تحمل سیستمیک در برابر این آنتی‌ژن‌ها القا نمی‌شود. این بی‌تحملی سبب ایجاد این مشکل می‌شود که فقط هنگام آسیب به چشم، آنتی‌ژن‌های چشمی درمعرض سیستم ایمنی قرار می‌گیرند. یک نمونه بارز از این امر؛ افتالمی سمپاتیک است که در اثر ضربه یا آسیب، آنتی‌ژن‌های چشمی در یکی از چشم‌ها آزاد شود، بیماری خودایمنی در هر دو چشم آسیب‌دیده و غیرآسیب‌دیده القا می‌شود. در واقع، اگرچه آنتی‌ژن‌های خودی در چشم طبیعی دور از دسترسی سیستم ایمنی خارج چشمی برای القای تحمل هستند. سلول‌های اجرایی فعال ایمنی و آنتی‌بادی‌ها که در محیط تولید شده‌اند، هنگامی که یکی از چشم‌ها آسیب می‌بیند، به چشم آسیب‌دیده و طبیعی دسترسی پیدا خواهد کرد.

مغز

التهاب در مغز می‌تواند منجر به اختلال عملکردی و مرگ نورون‌ها شود که نتایج مصیبت‌باری حاصل می‌شود. ویژگیهای آناتومی مغز که موجب نقص در شروع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌ها می‌شود، شامل نبود مجاری لنفاوی تخلیه‌کننده معمول و تعداد خیلی کم DCها می‌باشد. تحویل سلول‌های ایمنی و میانجی‌های التهابی به

1. Blood Ocular Barrier
2. Immune skewing (deviation)

مغز دچار نقص می‌باشد، زیرا طبیعت سلول‌های اندوتلیال به مغز دچار نقص می‌باشد، زیرا طبیعت سلول‌های اندوتلیال در رگ‌های کوچک مغز به این صورت است که با اتصالات محکم به هم دیگر متصل شده‌اند (با عنوان سد خونی ـ مغزی[1]) تعدادی از سازوکارهای اجرایی که در چشم فعالیت داشتند احتمال دارد در مغز هم کارآمد باشند، یکی از این موارد فعالیت نوروپپتیدها می‌باشد. مغز غنی از ماکروفاژهای ساکن با عنوان میکروگلیا می‌باشد که در پاسخ به آسیب بافتی و عفونت‌ها در مغز فعال می‌شوند. آستانه فعال‌شدن این ماکروفاژها نسبت به ماکروفاژهای دیگر بافت‌ها بیشتر است. یک سازوکار مهم برای حفظ این آستانه زیاد پیام‌رسانی مهاری با گیرنده CD200 می‌باشد که در میکروگلیا بروز می‌یابد. لیگاند این گیرنده، CD200، به میزان زیادی در نورون‌های مغز و دیگر انواع سلولی بارز می‌شود.

برخلاف تصورهای عمومی پیشین که بر پایه آزمایش‌های معمول بودند، شواهدی موجود است که مراقبت ایمنی در مقابل میکروب‌ها در سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد. به‌عنوان مثال، تکرار تعدادی از عفونت‌های فرصت‌طلب در مغز به‌طور شاخصی در بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب‌شده است، افزایش می‌یابد. بیمارانی که تحت درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال معین که اتصال لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها را به سلول‌های اندوتلیال مهار می‌کند، قرار گرفته‌اند به‌طور قابل ملاحظه‌ای فعال‌شدن ویروس‌های نهفته JC افزایش می‌یابد که منجر به یک بیماری کشنده غیرمعمول سیستم عصبی مرکزی با عنوان لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده می‌شود. این یافته پیشنهاد می‌کند که عبور و مرور سلول‌های T و مونوسیت‌های درون مغز برای مراقبت از ویروس‌های در حالت نهفته لازم می‌باشد و نیز این‌که مغز جایگاه ممتاز ایمنی دقیقی نیست.

بیضه

ممتازبودن ایمنی در بیضه‌ها برای محدود کردن التهاب که احتمال دارد باروری مرد را معیوب کند، فعالیت می‌کند. تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های خودی در بیضه بزرگسالان برای اولین‌بار در دوران بلوغ، پس از تکمیل سیستم ایمنی صلاحیت‌دار، که احتمال دارد شامل پیش‌سازهای سلول‌های T و B اختصاصی آنتی‌ژن باشد، بارز می‌شوند. از این رو ممتاز بودن ایمنی در بیضه‌ها برای جلوگیری از خودایمنی عمل کند. بیضه‌ها مانند چشم و مغز سد خونی - بیضه‌ای[2] با سلول‌های اندوتلیال تخصصی دارد که با اتصالات محکم بین سلولی به‌هم متصل شده‌اند و ارائه سلول‌ها و مولکول‌ها به جایگاه اسپرماتوژنز را محدود می‌کند.

این سد از سلول‌های اندوتلیال ساخته نشده است بلکه از سلول‌های سرتولی تشکیل شده که لایه خارجی لوله‌های منی‌ساز[3] (جایگاهی که در آن اسپرماتوژنز رخ می‌دهد) را می‌پوشانند. محیط هورمونی بیضه‌ها که سرشار از اندروژن است، آثار ضدالتهابی بر ماکروفاژها دارد $TGF\text{-}\beta$ تولیدشده از سلول‌های لایدیگ[4]، سرتولی و دور توبولی در سرکوب ایمنی به‌صورت موضعی نقش دارد.

ممتازبودن ایمنی در جنین پستانداران

جنین پستانداران ژن‌های به ارث رسیده از پدر را که برای مادر آلوژنیک هستند، بارز می‌کنند؛ اما دفع جنین از مادر، عملی طبیعی نمی‌باشد. در حقیقت، جنین نوعی پیوند آلوگرافت طبیعی است که از ردشدن محافظت می‌شود (رد پیوند آلوگرافت در فصل ۱۷ بحث می‌شود). این موضوع واضح است که مادر در طول حاملگی در معرض آنتی‌ژن‌های جنین قرار می‌گیرد، زیرا آنتی‌بادی‌های مادری ضد مولکول‌های MHC پدری به آسانی در بدن مادر قابل شناسایی هستند. آن‌چه آشکار است وجود فشارهای خیلی قوی انتخابی که منجر به تکامل سازوکارهای حفاظتی در حفظ جنین از سیستم ایمنی مادر می‌باشد که هنوز قسمت عمده‌ای از سازوکارها شناخته نشده است. احتمال دارد چندین ویژگی مختلف و اختصاصی از جفت از جمله ویژگی‌ها مولکولی و سد بودن در سرکوب ایمنی به‌صورت موضعی دخیل باشند.

چندین آزمایش مرتبط نشان داده‌اند که جایگاه آناتومی جنین عاملی حیاتی برای حفظ جنین از

---

1. Blood Brain Barrier
2. Blood Testis Barrier
3. Seminiferous
4. Leydig

ردشدن با میانجی‌گری سیستم ایمنی می‌باشد. برای نمونه، حیوانات باردار توانایی شناسایی و رد آلوگرافت سینژنیک جنینی که در خارج از رحم قرار گرفته را بدون سازگاری برای بقا دارند. بلاستوسیت‌های به‌طور کامل آلوژنیک جنینی که ژن‌های مادری را ندارند، به‌طور موفقیت‌آمیزی در مادرهای باردار یا دارای بارداری تکاملی می‌یابند. بنابراین هیچ‌کدام از ژن‌های اختصاصی پدری یا مادری برای بقای جنین لازم نیستند.

علت شکست در رد جنین در ناحیه فیزیکی تماس میان مادر و جنین[1] تمرکز شده است. بافت‌های جنینی از جفت که موجب تماس نزدیک با مادر می‌شوند، از تروفوبلاست‌هایی تشکیل‌دهنده رگی که در معرض خون مادر قرار دارند، تشکیل شده است که با میانجی تبادل غذا می‌باشند و یا جایگاه کاشت تروفوبلاست می‌باشند که به‌طور پراکنده به بافت پوشاننده رحم (آستر یا دسیدوا[2]) به منظور لنگر انداختن جفت در بدن مادر، وارد می‌شوند. یکی از توضیح‌های ساده برای بقای جنین این است که سلول‌های تروفوبلاست برای بارزکردن مولکول‌های MHC پدری ناتوان هستند. مولکول‌های MHC نوع II در سلول‌های تروفوبلاست شناسایی نشده‌اند. در موش سلوهای تروفوبلاست پیوندی، مولکول‌های MHC-I پدری را بارز می‌کنند در صورتی که تروفوبلاست‌های رگی آن‌ها را بروز نمی‌دهند. در انسان موقعیت سلول‌های تروفوبلاست احتمال دارد خیلی پیچیده‌تر باشد، زیرا این‌ها فقط نوعی مولکول غیرپلیمورف نوع IB با نام HLA-G را بارز می‌کنند. این مولکول در فرآیند محافظت از سلول‌های تروفوبلاست در مقابل لیز با واسطه سلول‌های NK مادری شرکت می‌کند. یک دسته از سلول‌های تخصص‌یافته NK با عنوان سلول‌های NK رحمی نوع اصلی و مهم از لنفوسیت‌های حاضر در جایگاه پیوند هستند و IFN-γ تولیدشده از این سلول‌ها برای تکامل دسیدوا ضروری است. مسیری که سلول‌های NK رحمی تحریک می‌شود و هم‌چنین ناشناخته است. حتی اگر سلول‌های تروفوبلاست مولکول‌های کلاس MCH I را بروز دهند آن‌ها احتمال دارد مولکول‌های کمک تحریکی را نداشته باشند و نتوانند به‌عنوان سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن عمل کنند.

دسیدوای رحم ممکن است جایگاهی باشد که در آن، پاسخ‌های ایمنی به‌طور عملی مهار می‌شوند. در تأیید این ایده، شواهد نشان می‌دهند که دسیدوای موش استعداد زیادی برای ابتلا به عفونت لیستریا مونوسیتوژنز دارد و نمی‌تواند پاسخ ازدیاد حساسیت دیررس را تقویت کند. اساس ممتاز بودن ایمنی به‌طور واضح به سادگی وجود این سد آناتومی نیست، زیرا خون مادر به‌صورت گسترده‌ای در تماس با سلول‌های تروفوبلاست به نسبت احتمال دارد که این سد موجب مهار عملی گردد که می‌توان آن را به چندین سازوکار نسبت داد.

تحمل در مادر برای محافظت از جنین ممکن است با سلول‌های Treg میانجی‌گری شود. شواهد تجربی نشان می‌دهد سلول‌های T تنظیمی از واکنش‌های ایمن در برابر آنتی‌ژن‌های مشتق از پدر که در مادر بروز نمی‌یابند جلوگیری می‌کنند. آنتی‌ژن‌های جنینی موجب القای سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ با طول عمر زیاد در موش‌ها می‌شوند و حذف این سلول‌ها موجب از دست رفتن جنین می‌شود. طی دوران حاملگی سلول‌های Treg سیستمیک و موجود در دسیدوای مادری افزایش می‌یابد و نیز مقادیر فراوانی از سلول‌های Treg در جنین یافت می‌گردد. در عوض، پستانداران eutherian (که دارای جفت می‌باشند) یک تغییر با میانجی‌گری ترانسپوزون را در یک توالی تنظیمی ژن FoxP3 خود، تکامل داده‌اند که به این نوع پستانداران اجازه می‌دهد سلول‌های Treg محیطی بسازند. این ناحیه تنظیمی دو ژن FoxP3 در مهره‌داران اولیه یا حتی پستانداران Metatherian مانند کانگورو و کانگوروهای گردن قرمز یافت نمی‌گردد. مشارکت سلول‌های Treg در دوران حاملگی در حال بررسی است چرا که احتمال می‌رود سلول‌های Treg اساس سقط‌های خودبه‌خودی و پی‌درپی باشند.

پاسخ‌های ایمنی در مقابل جنین امکان دارد با غلظت موضعی از تریپتوفان و متابولیت‌هایش تنظیم شود. آنزیم ایندول ـ آمین ۲و۳- دی اکسیژناز (IDO) تریپتوفان را کاتابولیزه کرده و داروی ۱- متیل تریپتوفان که مهارکننده آنزیم IDO است سبب القای سقط با روش

1. Fetal-Meternal interface
2. Decidua

وابسته به سلول T در موش می‌شود. این شواهد منجر به این فرضیه شد که پاسخ سلول‌های T در مقابل جنین به‌طور طبیعی سد می‌شوند، زیرا سطح تریپتوفان دسیدوا پایین نگه داشته می‌شود یا این‌که سطح متابولیت‌های سمی زیاد می‌باشد.

چندین سازوکار دیگر احتمال دارد پاسخ‌های ایمنی مادر در مقابل جنین را تعدیل کنند که از جمله می‌توان به بروز Fas-L با سلول‌های تروفوبلاست جنینی که موجب تقویت آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال‌شده بارزکننده Fas می‌شود. تولید DCهای تحمل‌زا در پاسخ به گالکتین - ۱ بارزشده در دسیدوا و نقص در مهاجرت DCها از رحم به گره‌های لنفاوی، اشاره کرد.

تروفوبلاست و دسیدوار هم‌چنین در مقابل آسیب‌های ناشی از فعال‌شدن کمپلمان مقاومت می‌کنند. در موش این بافت‌ها، مهارکننده C3 و C4با عنوان Crry را بارز می‌کنند. جنین‌هایی دارای نقص در Crry پیش از تولد می‌میرند و شواهدی از فعال‌شدن کمپلمان در سلول‌های تروفولاست نشان می‌دهند. بنابراین، مجموع این مهارکننده، آلوآنتی‌بادی مادری و تخریب با میانجی‌گری کمپلمان را سد می‌کنند. با وجود این، Crry یا مولکول‌های مشابه آن در انسان یافت نشده است.

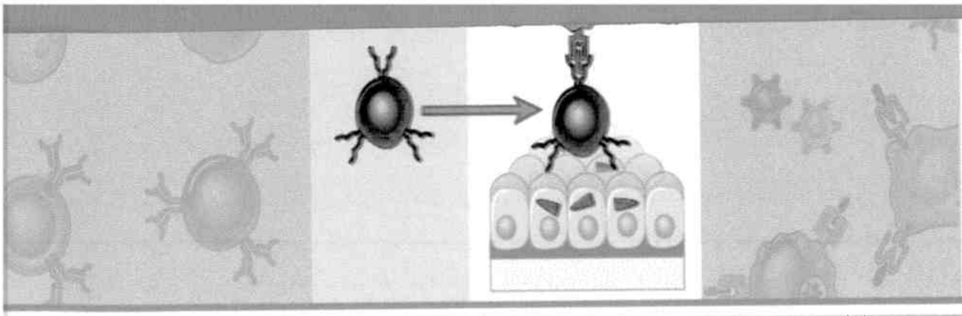
چکیده

- سیستم ایمنی ناحیه‌ای مجموعه تخصص‌یافته‌ای از سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در جایگاه‌های آناتومی ویژه‌ای است که فعالیت حفاظتی و تنظیمی که برای این جایگاه‌های بی‌همتا لازم‌اند را انجام می‌دهند. سیستم‌های اصلی ایمنی ناحیه‌ای در مجرای گوارشی و پوست قرار دارند که باهم در مقابل تهاجم میکروب‌های واردشده از سدها و سطوحی که درمعرض محیط قرار دارند محافظت می‌کنند.
- سیستم ایمنی گوارشی باید درمقابل حضور میلیاردها باکتری همسفره در مجرا روده ازطریق ممانعت از تهاجم آن‌ها و تحمل در مقابل حضور آنها در مجرا محافظت کند، در حالی‌که هم‌چنین باید تعداد محدود ارگانیسم‌های بیماری‌زا را شناخته و به آنها پاسخ دهد.
- ایمنی ذاتی در سیستم گوارشی تا حدی با سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی انجام می‌گیرد، که از طریق اتصالات محکم بین سلولی مانع از تهاجم میکروبی می‌شود، با ترشح موکوس از اتصال میکروب‌ها به سلول‌های مخاط ممانعت به‌عمل می‌آورد، و هم‌چنین پپتیدهای ضدمیکروبی مانند دفنسین تولید می‌کند. سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی در آستر مخاط شامل ماکروفاژها، DCها و ماستوسیت‌ها می‌باشد. لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال از جمله سلول‌های $T\gamma\delta$ دفاع ذاتی در مقابل میکروب‌هایی که در سد اپی‌تلیال روده‌ای قرار دارند، فراهم می‌کنند.
- ویژگی‌های آناتومی تخصصی ایمنی تطبیقی در مجرای روده‌ای شامل مجموعه‌ای از بافت‌های لنفوئید که فقط زیر لایه آستری اپی‌تلیال دربرگیرنده بافت‌های لنفوئید همراه به روده (GALT) قرار گرفته‌اند و شامل لوزه‌های اوروفارنژیال، پلاک‌های پی‌یر در ایلئوم و مجموعه مشابه در کولون می‌باشد. سلول‌های M آنتی‌ژن‌های مجرا را گرفته و آن‌ها را به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در GALT منتقل می‌کنند. DCهای آستر مخاط زوائد سیتوپلاسمی خود را از طریق فضای بین سلول‌های آستری اپی‌تلیال روده عبور داده و آنتی‌ژن‌های مجرا را برداشت می‌کنند. هم‌چنین لنفوسیت‌های اجرایی پراکنده در آستر مخاط روده و گره‌های لنفاوی مزانتریک قرار دارند.
- لنفوسیت‌های B و T اجرایی که از لنفوسیت‌های T و B مبتدی در روده یا گره‌های لنفاوی مزانتریک تمایز یافته‌اند، وارد جریان خون شده و به‌طور انتخابی به آستر مخاط روده باز می‌گردند. این لانه‌گزینی برای هر بافت خاص به‌علت پیام‌های ارسالی از DCها به سلول‌های T مبتدی در GALT و گره‌های لنفاوی

مزانتریک است از جمله اسید رتینوئیک مشتق شده از ویتامین A رژیم غذایی که بروز گیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های اتصالی در سلول‌های اجرایی تمایز برای بازگشت به روده را القا می‌کنند.

- ایمنی هومورال در مجرای گوارشی به‌طور غالب با IgA ترشحی در مجرا اعمال می‌شود، جایی که آنتی‌بادی‌ها پتانسیل تهاجم عوامل بیماری‌زا را خنثی می‌کنند. سلول‌های B در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک تحت تأثیر TGF-β و BAFF و دیگر سایتوکاین‌ها به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA تمایز یافته که از طریق دو سازوکار وابسته به سلول T و مستقل از سلول T انجام می‌گیرد و پلاسماسل‌ها به آستر مخاط در زیر سد اپی‌تلیالی مهاجرت کرده و IgA ترشح می‌کنند. IgA دو واحدی با گیرنده poly-Ig از اپی‌تلیوم عبور کرده به داخل مجرا آزاد می‌شود. هم‌چنین IgA به درون شیر مادر ترشح شده و واسطه ایمنی غیرفعال در روده نوزادانی که با شیر ماد تغذیه شده‌اند، می‌باشد.
- سلول‌های T_H17 نقش غالبی در القای ایمنی با واسطه سلول T در مجرای روده ایفا می‌کنند، تا اندازه‌ای به‌علت IL-17 و IL-22 می‌باشد که ترشح آن‌ها عملکرد سد بودن اپی‌تلیال را افزایش می‌دهد. سلول‌های T_H2 برای دفاع در مقابل انگل‌های روده‌ای اهمیت دارند. تغییر در فلور باکتریایی می‌تواند تعادل بین پاسخ زیرگروه‌های مختلف سلول T را تحت تأثیر قرار دهد.
- پاسخ‌های ایمنی در مقابل ارگانیسم‌های همسفره و آنتی‌ژن‌های غذایی در مجرا مجرای روده‌ای با سازوکارهای متنوعی کاهش یافته است که شامل بروز انتخابی گیرنده‌های شناسایی الگو در سیتوپلاسم و سطوح جانبی سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده و گرفتن آنتی‌ژن‌های میکروبی لومینال با DCهایی که برای القای سلول‌های Treg سرکوب‌کننده پاسخ‌های ایمنی تطبیقی تخصص یافته‌اند، می‌شود. چندین سایتوکاین برای حفظ هومئوستاز ایمنی در دیواره روده ضروری هستند که شامل TGF-β، IL-10 و IL-2 می‌باشند. تحمل سیستمیک بر ضد تعدادی از آنتی‌ژن‌ها را می‌توان با خوراندن این آنتی‌ژن‌ها به موش با پدیده‌ای به نام تحمل دهانی القا کرد.
- چندین بیماری روده‌ای مرتبط با پاسخ‌های غیرطبیعی ایمنی می‌باشند، از جمله می‌توان به بیماری التهاب روده (بیماری کرون و کولیت اولسراتیو) که پاسخ‌های تنظیمی ایمنی ذاتی و تطبیقی در مقابل فلور طبیعی روده کافی نبوده و بیماری سلیاک که پاسخ‌های ایمنی با واسطه هومورال و سلولی در مقابل گلوتن گندم رژیم غذایی رخ می‌دهد، اشاره کرد.
- ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی در مقابل عوامل بیماری‌زای موجود در هوا فعالیت می‌کند که موجب ایجاد بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی مانند آسم می‌شود. ایمنی ذاتی در درخت برونشی وابسته به اپی‌تلیال مژه‌دار آستری بوده که دفنسین ترشح کرده و موکوس را که میکروب‌ها را در خود به دام انداخته و به سمت خارج از ریه حرکت می‌دهد، می‌سازد. پروتئین‌های سورفاکتانت و ماکروفاژهای آلوئولار هر دو عملکردهای ضدالتهابی و ضدمیکروبی فراهم می‌کنند. همانند روده‌ها، سازوکارهای تنظیمی شامل سلول‌های Treg و سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده ایمنی برای ممانعت از ایجاد پاسخ‌های مضر در مقابل ارگانیسم‌های غیربیماری‌زا با دیگر آنتی‌ژن‌های تنفسی اهمیت دارند.
- سیستم ایمنی پوستی بدن را در مقابل تهاجم میکروبی از طریق پوست محافظت می‌کند و پاسخ‌ها در مقابل تعداد بی‌شمار ارگانیسم‌های همسفره را سرکوب می‌کند. پوشش چند لایه‌ای خارجی سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی کراتینه‌شده، تحت عنوان اپی‌درم، عملکردهای دفاعی ایمنی ذاتی را انجام می‌دهد و سدی فیزیکی در مقابل تهاجم میکروب‌ها را فراهم می‌کند. کراتینوسیت‌ها دفنسین و هم‌چنین سایتوکاین‌های التهابی در پاسخ به PAMPها و DAMPهای مختلف ترشح می‌کنند. درم شامل مخلوطی از ماستوسیت‌ها، ماکروفاژها و DCها بوه که در مقابل میکروب‌ها و صدمات پاسخ داده و پاسخ‌های التهابی را هدایت می‌کنند.

- DCها به فراوانی در پوست یافت می‌شوند و میانجی پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند. این DCها هم‌چنین آنتی‌ژن‌هایی میکروبی و محیطی را که از طریق پوست وارد شده‌اند برداشت کرده و به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده منتقل می‌کنند که در آن‌جا پاسخ‌های ابتدایی سلول‌های T را القا می‌کنند. نوع اصلی DC در پوست سلول‌های لانگرهانس می‌باشند و چندین نوع از زیرگروه‌های مختلف DC در درم حضور دارند. DCهای مشتق از پوست پیام‌های فعال‌سازی سلول T مبتدی در گره‌های لنفاوی تخیه‌کننده پوست ازجمله ویتامین D را فراهم می‌کنند و موجب القای کموکاین‌ها و مولکول‌های اتصالی در سلول‌های T اجرایی برای لانه‌گزینی آن‌ها در پوست می‌شوند.
- سلول‌های T اجرایی و خاطره $CD4^+$ یا $CD8^+$ در درم حضور دارند. سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 برای دفاع در مقابل عوامل بیماریزای مختلف که ازطریق پوست تهاجم کرده‌اند مهم می‌باشند، درحالی‌که سلول‌های T_H1 و T_H17 ممکن است در درماتیت‌های التهابی مانند پسوریازیس و سلول‌های T_H2 در درماتیت آتوپیک شرکت کنند.
- جایگاه‌های ممتاز ایمنی، بافت‌هایی هستند که پاسخ‌های ایمنی در آن‌جا به‌راحتی شروع نمی‌شوند و شامل مغز، حفره‌های قدامی چشم، بیضه‌ها و ناحیه تماس بین مادر و جنین می‌شود. سازوکارهای مصونیت از ایمنی شامل اتصالات محکم بین سلولی و سلول‌های اندوتلیال رگ خونی، تولید موضعی سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده پاسخ ایمنی و بروز مولکول‌های سطحی که موجب القای مرگ یا غیرفعال‌شدن لنفوسیت‌ها هستند.
- تحمل ایمونولوژیک مادر در پستانداران در حال تکامل که آنتی‌ژن‌های آلوژنیک پدری را بروز می‌دهند به چندین سازوکار وابسته است که به صورت موضعی در حد فاصل مادری ـ جنینی جفتی کار خود را انجام می‌دهند. این سازوکارهای احتمالی عبارتند از: بارزنشدن مولکول‌های MHC در سطح سلول‌های تروفوبلاست جنینی، فعالیت سلول‌های Treg و بروز موضعی آنزیم اندول آمین ۲و۳- دی اکسیژناز (IDO) که واسطه حذف اسید آمینه تریپتوفان که برای رشد لنفوسیت‌ها لازم است، می‌باشد.



فصل

۱۵

تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی

تحمل[1] (تولرانس) ایمونولوژیک به مفهوم بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که در اثر برخورد قبلی با آن آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید. این واژه از مشاهدات تجربی به‌دست آمد که در آن‌ها حیواناتی که در شرایط خاص با یک آنتی‌ژن برخورد کرده بودند، در برخوردهای بعدی به همان آنتی‌ژن پاسخ ندادند یا به‌عبارت دیگر نسبت به آن تحمل کسب کردند.

هنگامی که لنفوسیت‌های اختصاصی با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، ممکن است فعال‌شده و منجر به پاسخ ایمنی شوند، یا غیرفعال شده و یا حذف گردند که منجر به تحمل می‌شود. اشکال مختلف هر آنتی‌ژنی می‌تواند سبب ایجاد پاسخ ایمنی و یا تحمل گردد. آنتی‌ژن‌هایی را که سبب القای تحمل می‌شوند، آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا[2] (تولروژن) می‌نامند؛ تا بدین طریق از ایمنی‌زاها (ایمونوژن‌ها) که پاسخ ایمنی ایجاد می‌کنند، افتراق داده شوند.

هر آنتی‌ژن می‌تواند با توجه به شرایطی که در آن با لنفوسیت‌های اختصاصی روبه‌رو می‌شود (به‌طور مثال، در حضور یا غیاب التهاب و پاسخ‌های ایمنی ذاتی) به ترتیب ایمنی‌زا یا تحمل‌زا باشد. تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی را تحمل به خود[3] می‌گویند که از ویژگی‌های سیستم ایمنی طبیعی می‌باشد و نقص در آن به واکنش‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی (اتولوگ) می‌انجامد. چنین واکنش‌هایی را خودایمن[4] می‌نامند که منجر به بیماری‌های خودایمن می‌گردد. اهمیت تحمل به خود در افراد سالم از نخستین روزهای آغاز علم ایمن‌شناسی مورد توجه واقع شد. در فصل ۱، مفهوم اصل تشخیص خودی از غیرخودی را معرفی کردیم که توانایی سیستم ایمنی در شناسایی و پاسخ به آنتی‌ژن‌های خارجی و نه آنتی‌ژن‌های خودی، می‌باشد.

در این فصل، به‌طور عمده تحمل ایمونولوژیک را در

---

1. Tolerance
2. Tolerogens
3. Self-tolerance
4. Auto immune

قالب تحمل به خود مورد بحث قرار داده و بیان می‌گردد که چه‌طور شکست این تحمل منجر به خودایمنی خواهد شد. همین‌طور ارتباط تحمل را با بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های بیگانه بیان کرده و در مورد القای تحمل به‌عنوان نوعی شیوه درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک و برای پیشگیری از رد عضو و سلول در پیوند اعضا بحث می‌گردد.

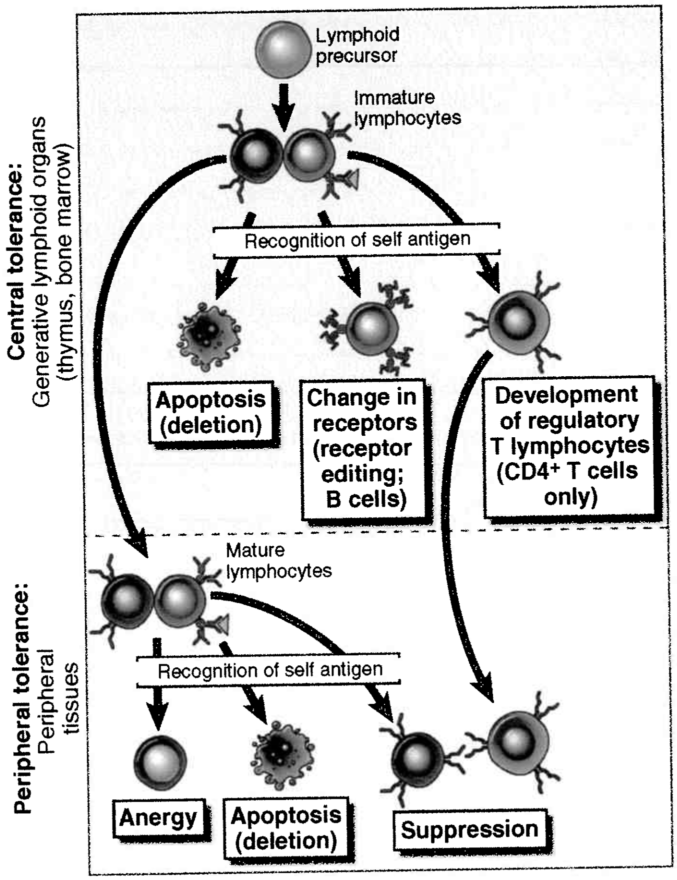
مرور کلی بر تحمل ایمونولوژیک

چندین ویژگی در مورد تحمل در لنفوسیت‌های T و B وجود دارد که دانستن اصول کلی آن‌ها پیش از شروع بحث در مورد سازوکارهای تخصصی تحمل در این لنفوسیت‌ها دارای اهمیت است.

- ***افراد طبیعی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودشان تحمل دارند زیرا لنفوسیت‌هایی که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند یا از بین رفته یا غیرفعال شده‌اند و یا این‌که اختصاصیت آن‌ها تغییر یافته است.*** همه افراد به ضرورت ژن‌های یکسانی را برای گیرنده‌های آنتی‌ژنی به ارث می‌برند و هنگامی که لنفوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز به‌وجود می‌آیند، این ژن‌ها نیز بازآرایی شده و در لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند. اختصاصی بودن گیرنده‌های رمز شده با ژن‌های نوترکیب، تصادفی هستند و تحت تأثیر آن‌چه که برای هر فرد بیگانه یا خودی شناخته می‌شود قرار نمی‌گیرد (بازگشت به فصل ۸). شگفت‌آور نیست که در طول تکامل گنجینه بزرگ و متنوع لنفوسیت‌ها برخی سلول‌های B و T در حال تکامل در هر فرد بتوانند گیرنده‌هایی را که قادر به شناسایی مولکول‌های طبیعی مانند آنتی‌ژن‌های خودی هستند بارز نمایند (مانند آنتی‌ژن‌های خودی). بنابراین، این خطر وجود دارد که لنفوسیت‌ها بتوانند با سلول‌ها و بافت‌های فرد واکنش داده و باعث بیماری می‌شوند. سازوکارهای تحمل ایمونولوژیک برای جلوگیری از چنین واکنش‌هایی طراحی شده‌اند.
- ***تحمل پیامد شناسایی آنتی‌ژن‌ها با لنفوسیت‌های اختصاصی است به بیان دیگر تحمل در تعریف خود، اختصاصی آنتی‌ژن است. این امر با درمان‌هایی که موجب سرکوب ایمنی می‌شوند در تعارض است زیرا لنفوسیت‌های زیادی از لحاظ اختصاصیت را تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** پیشرفت کلیدی که برای ایمنی‌شناسان امکان مطالعه تحمل را فراهم نمود، القای تحمل در حیوانات از طریق در معرض قراردادن آن‌ها با آنتی‌ژن‌های مشخص در شرایط مختلف و سپس بررسی بقا و کارکرد لنفوسیت‌ها در برخورد با آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا بوده است. نتایجی که تحمل را به‌عنوان پدیده‌ای اختصاصی و ایمونولوژیک معرفی می‌کرد به‌طور تجربی از پژوهش‌های رد پیوند در موش‌های خالصی بود که پیتر مداوار[1] و همکارانش در دهه ۱۹۵۰ انجام دادند که در آن موش‌های تازه متولد شده از یک نژاد را با سلول‌های یک نژاد دیگر مواجه کردند و موجب بی‌پاسخی به پیوندهای پوستی بعدی از همان نژاد دهنده شدند. مطالعات بعدی نشان داد که تحمل نه تنها به آنتی‌ژن‌های خارجی بلکه به پروتئین‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها نیز قابل القا است.
- ***ممکن است تحمل به خود در لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر نابالغ در اعضای لنفوئید زایا القا شود (تحمل مرکزی[2]) و یا در لنفوسیت‌ها بالغ در بافت‌های محیطی به‌وقوع پیوندد (تحمل محیطی[3])*** (شکل ۱-۱۵). تحمل مرکزی این را تضمین می‌کند که گنجینهٔ لنفوسیت‌های بالغ قادر به پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن‌های خودی که در اعضای لنفوئید زایا بیان می‌شوند (تیموس برای لنفوسیت‌های T و مغز استخوان برای لنفوسیت‌های B) نیست. اگرچه تحمل مرکزی کامل نیست و بعضی از لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بلوغ خود را کامل می‌کنند. بنابراین، سازوکارهای تحمل محیطی به منظور جلوگیری از فعال‌شدن این لنفوسیت‌های بالقوه خطرناک، مورد نیاز می‌باشد.
- ***تحمل مرکزی در یک مرحله از بلوغ لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید زایا رخ می‌دهد، جایی که این لنفوسیت‌ها در مرحله‌ای با آنتی‌ژن مواجه***

---

1. Peter Medawar
2. Central tolerance
3. Peripheral tolerance



شکل ۱-۱۵. تحمل مرکزی و محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی. لنفوسیت‌های نابالغ مختص آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است در اعضای لنفوئید زایا با این آنتی‌ژن‌ها برخورد کنند و حذف شوند، تغییر در ویژگی (فقط در سلول B) یا تبدیل به سلول‌های تنظیمی شوند (در مورد سلول‌های $CD4^+$ T (تحمل مرکزی) نیز از موارد دیگر هستند. برخی لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بالغ شده و به بافت‌های محیطی وارد می‌شوند و در آن‌جا به دنبال برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی غیرفعال شده، یا حذف خواهند شد و یا با سلول‌های T مهاری و تنظیمی مهار می‌شوند (تحمل محیطی). توجه کنید که سلول‌های T آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن را می‌شناسند (که در شکل نشان داده نشده است).

می‌شوند که شناسایی آن‌ها ممکن است منجر به مرگ سلولی یا جایگزینی گیرنده آنتی‌ژن خودواکنش‌گر با یک گیرنده غیرخودواکنش‌گر شود. اعضای لنفوئید زایا دارای بیش‌ترین آنتی‌ژن‌های خودی بوده و آنتی‌ژن‌های بیگانه در آن‌ها وجود ندارد، زیرا آنتی‌ژن‌های بیگانه (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) که از محیط بیرونی وارد بدن می‌شوند، به‌طور معمول برداشت شده و به اعضای لنفوئید محیطی مانند گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفوئید مخاطی منتقل می‌شوند و به تیموس یا مغز استخوان منتقل نمی‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که به‌طور طبیعی در تیموس و مغز استخوان حضور دارند شامل آنتی‌ژن‌هایی هستند که **در همه جا یافت شده**[1]، انتشار گسترده داشته و در جریان خون به این محل آورده شده‌اند. افزون بر این بسیاری از آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت‌های محیطی با سازوکارهای اختصاصی که در ادامه گفته می‌شود، بروز می‌یابند. بنابراین، در اعضای لنفوئید زایا، لنفوسیت‌های نابالغ به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌هایی را شناسایی می‌کنند که به‌طور معمول اختصاصی سلول‌های خودی هستند نه بیگانه. سرنوشت لنفوسیت‌های نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند، بعدها توصیف می‌شود (بازگشت به شکل ۱-۱۵).

- ***تحمل محیطی هنگامی رخ می‌دهد که لنفوسیت‌های بالغ آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کرده، و با آپوپتوز می‌میرند یا در***

1. Ubiquitous

صورت برخورد دوباره با همان آنتی‌ژن نمی‌توانند فعال شوند. تحمل محیطی سازوکار مهمی برای حفظ بی‌پاسخی بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی موجود در بافت‌های محیطی که در اعضای لنفوئید زایا وجود ندارند و برای تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی که تنها در طول زندگی فرد بالغ و پس از بلوغ لنفوسیت‌های اختصاصی بر ضد این آنتی‌ژن‌ها، ممکن است ایجاد شده باشند، می‌باشد. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، ممکن است سازوکارهای محیطی به منظور پشتیبانی از سازوکارهای مرکزی به‌وجود آمده باشند که تمام لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر در آن حذف نمی‌شوند.

- ***تحمل محیطی با سلول‌های T تنظیمی (Treg) نیز حفظ می‌شود که به‌طور فعال لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن را سرکوب می‌کنند.*** سرکوب Treg در اعضای لنفوئید ثانویه و بافت‌های غیرلنفوئید رخ می‌دهد.
- ***برخی از آنتی‌ژن‌ها از تیررس سیستم ایمنی پنهان می‌شوند و برخی دیگر مورد بی‌اعتنایی[1] قرار می‌گیرند.*** ممکن است آنتی‌ژن‌ها با سدهای ایمنی مانند بیضه‌ها و چشم‌ها از دید سیستم ایمنی پنهان شوند و بنابراین مورد شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی قرار نگیرند (بازگشت به فصل ۱۴). در مدل‌های تجربی، برخی آنتی‌ژن‌های خودی برای شناسایی توسط لنفوسیت‌ها در دسترس قرار گرفتند، اما به دلایل نامعلوم، در برانگیختن هرگونه پاسخی ناتوان بوده و از لحاظ کارکردی بی‌اعتنا بودند. اهمیت این پدیده بی‌اعتنایی در حفظ تحمل به خود، هنوز اثبات نشده است.
- ***آنتی‌ژن‌های بیگانه در غیاب پیام‌های کمک محرک، ممکن است با القای تحمل در لنفوسیت‌های اختصاصی سبب مهار پاسخ‌های ایمنی گردند.*** بخش زیادی از سازوکارهای تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های بیگانه مشابه همان‌هایی هستند که در تحمل به خود در لنفوسیت‌های بالغ گفته شد (تحمل محیطی). هم‌چنین ممکن است بعضی میکروب‌ها و تومورها با القای بی‌پاسخی در لنفوسیت‌های اختصاصی از یورش سیستم ایمنی گریز کنند.
- ***القای تحمل ایمونولوژیک به‌عنوان رویکردی درمانی برای جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی زیان‌آور، به‌کار گرفته شده است.*** بخش زیادی از تلاش‌ها به پیشبرد استراتژی‌هایی برای القای تحمل در درمان بیماری‌های آلرژی و خودایمنی و نیز جلوگیری از رد پیوند بافتی معطوف شده است. هم‌چنین القای تحمل، ممکن است در جلوگیری از واکنش‌های ایمنی در مقابل فرآورده‌های ژن‌های تازه بروز یافته در برنامه‌های ژن‌درمانی و جلوگیری از بروز واکنش بر ضد پروتئین‌های تزریقی در بیماران مبتلا به نقص این پروتئین‌ها (مانند هموفیلی‌های تحت درمان با عامل VIII) و تقویت پذیرش پیوندهای سلول بنیادی، سودمند باشد.

رویکردهای تجربی، به‌ویژه به‌وجود آوردن نژادهای تغییریافته از لحاظ ژنتیکی، مدل‌های ارزشمندی را برای بررسی تحمل به خود فراهم آورده‌اند و بسیاری از مفاهیم دانش ما براساس مطالعه چنین مدل‌هایی پایه‌گذاری شده‌اند. از این گذشته، با شناسایی ژن‌هایی که ممکن است با خودایمنی در موش و انسان‌ها در ارتباط باشد، یافتن سازوکارهای حیاتی تحمل به خود، امکان‌پذیر شده است. اگرچه هنوز نمی‌دانیم که کدام آنتی‌ژن‌های خودی در القای تحمل مرکزی یا محیطی (یا آن‌هایی که بی‌اعتنا می‌شوند) نقش دارند. مهم‌تر از همه، این‌که کدام سازوکارهای تحمل ممکن است در بیماری‌های خودایمن شایع با شکست روبه‌رو شوند، بیش‌تر ناشناخته مانده‌اند و به‌عنوان چالشی اساسی در فهم خودایمنی باقی‌مانده است.

در بخش‌های بعدی، تحمل مرکزی و محیطی را نخست در سلول‌های T و سپس در سلول‌های B بررسی می‌کنیم اما بسیاری از جنبه‌هایی که در روند تحمل رخ می‌دهند، در هر دورده مشترک می‌باشند.

تحمل در لنفوسیت T

تحمل در لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ راهی کارآمد در

1. Ignore

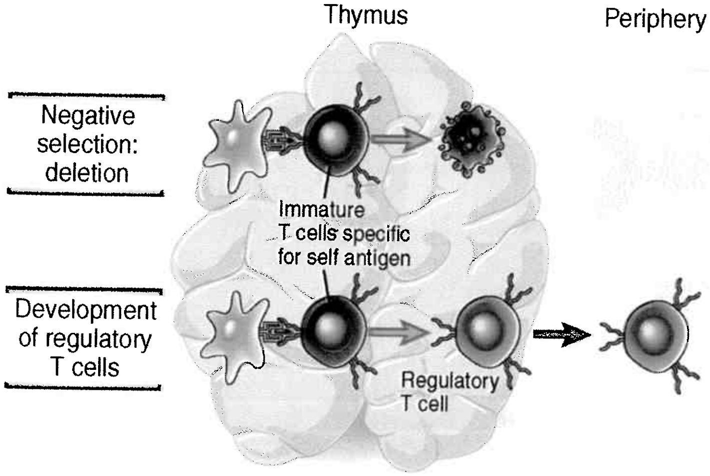
جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی است. زیرا سلول‌های T کمکی برای القای چنین پاسخ‌هایی، ضروری می‌باشند. این موضوع انگیزه‌ای برای انجام پژوهش‌های زیادی درباره سازوکارهای تحمل در سلول‌های $CD4^+$ T بوده است. ایمنی‌شناسان مدل‌های تجربی بسیاری را در زمین مطالعه تحمل در سلول‌های $CD4^+$ T توسعه دادند که اطلاعات مفیدی را به اثبات رسانده‌اند. هم‌چنین بخش زیادی از نگرش‌های درمانی برای القای تحمل بر ضد پیوند و آنتی‌ژن‌های خودی با هدف سلول‌های T توسعه یافته است. بنابراین بیش‌تر بحثی که در ادامه می‌شود (به‌ویژه تحمل محیطی)، بر سلول‌های $CD4^+$ T، متمرکز می‌شود. پیرامون تحمل محیطی در سلول‌های $CD4^+$ T اطلاعات کم‌تری موجود است که در انتهای بخش به‌طور خلاصه تقدیم می‌گردد.

تحمل مرکزی در سلول T

در طول بلوغ سلول‌های T در تیموس انواع نابالغ که بتوانند آنتی‌ژن را با میل پیوندی زیاد شناسایی کنند، حذف خواهند شد و سلول‌های باقی‌مانده نیز به سلول‌های T تنظیمی تبدیل می‌شوند (شکل ۲-۱۵). فرآیند حذف یا گزینش منفی در سلول‌های T در فصل هشتم و در طی بلوغ این سلول‌ها توضیح داده شد. این فرآیند سلول‌های T محدود به هر دو کلاس MHC I و MHC II تحت تأثیر می‌گذارد، بنابراین در تحمل هر دو جمعیت سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ اهمیت دارد. گزینش منفی تیموسیت‌ها مسئول این حقیقت است که گنجینهٔ سلول‌های T بالغ که تیموس را ترک کرده و به بافت‌های لنفوئید محیطی می‌روند در هنگام برخورد با بسیاری از آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده در تیموس بی‌پاسخ هستند. دو عامل اصلی که تعیین می‌کنند آیا آنتی‌ژن‌های خودی خاص، می‌توانند گزینش منفی تیموسیت‌های خودواکنش‌گر را القا کنند یا خیر، عبارتند از غلظت آنتی‌ژن در تیموس و میل پیوندی TCR تیموسی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند. بنابراین در مورد گزینش منفی مهم این است که چه آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس حضور دارند و چگونه سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، حذف می‌شوند.

گزینش منفی در سلول‌های T دوگانه مثبت در کورتکس (قشر) تیموس و نیز سلول‌های T یگانه مثبت در مدولا (مرکز)، رخ می‌دهد. در هر دو جایگاه، تیموسیت‌ها و نابالغ دارای گیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی که با این آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، در اثر آپوپتوز دچار مرگ می‌شوند. پیام‌رسانی سلول گیرنده سلول T (TCR) در سلول‌های T نابالغ، آغازگر مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود. سازوکارهای آپوپتوز در ادامه این فصل و هنگامی که حذف را به‌عنوان سازوکاری از تحمل محیطی بحث می‌کنیم، توصیف خواهند شد. واضح است که لنفوسیت‌های نابالغ و بالغ پیام‌های گیرنده‌های آنتی‌ژنی را متفاوت از یکدیگر تفسیر می‌کنند، نخستی دچار مرگ می‌شود ولی بعدی فعال می‌شود. اساس بیوشیمیایی این تفاوت‌ها هنوز ناشناخته است.

آنتی‌ژن‌های موجود در تیموس شامل تعداد زیادی از پروتئین‌های همراه سلول و یا گردشی هستند که به‌طور گسترده‌ای در بافت‌ها توزیع شده‌اند. تیموس هم‌چنین دارای سازوکار غیرمعمولی برای بروز آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد که به‌طور طبیعی فقط در بافت‌های محیطی خاص بروز می‌یابند، به‌طور که سلول‌های T نابالغ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها از گنجینه سلول‌های T در حال تکامل حذف می‌شوند. برخی از این آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌های محیطی می‌توانند تحت کنترل پروتئین تنظیم‌کننده خودایمن (AIRE) در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس بارز شوند. جهش‌های این ژن (AIRE) موجب نوعی بیماری خودایمن چندگانه با عنوان سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن (APS) می‌شود. از مشخصات این گروه از بیماری‌ها می‌توان به آسیب‌های ایجاد شده با میانجی‌گری لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌ها در غدد درون‌ریز مانند غدد پاراتیروئید فوق کلیوی و جزایر پانکراس اشاره نمود. یک مدل موشی سندرم APS ایجاد شده است که در نسل‌های پی‌درپی، بسیاری از ویژگی‌های بیماری انسان را نشان می‌دهند. پژوهش‌ها بر روی موش‌ها نشان می‌دهند که چندین پروتئین در اعضای محیطی (مانند انسولین جزایر پانکراس) نیز در سطح طبیعی و معمول در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس بارز شده و سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کند در تیموس حذف خواهند



شکل ۲-۱۵. تحمل مرکزی سلول T. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی با سلول T نابالغ در تیموس منجر به مرگ این سلول‌ها می‌شود (گزینش منفی یا حذف) یا این‌که سبب تکامل سلول‌های T تنظیمی می‌شود که به بافت‌های محیطی وارد می‌شوند.

شد. در غیاب پروتئین کاربردی AIRE (به‌طور مثال در غیاب بیماران و یا موش حذف ژن شده)، این آنتی‌ژن‌ها در تیموس عرضه نشده و درنتیجه سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها از حذف شدن می‌گریزند و پس از بلوغ وارد محیط‌شده و در آنجا به بافت‌های هدفی که این آنتی‌ژن‌ها را به صورت مستقل از AIRE دارند حمله می‌کنند (شکل ۳-۱۵).

ممکن است پروتئین AIRE به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی برای افزایش بیان آنتی‌ژن‌های محدود به بافت گزینش شده در تیموس، نقش بازی کند. AIRE جزئی از یک مجموعه چند پروتئینی می‌باشد که در طویل‌سازی و تغییرات و بازکردن پیچ‌وتاب کروماتین دخالت می‌کنند. این‌که چگونه AIRE، بیان طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت را در یک جمعیت سلولی در تیموس، راه‌اندازی می‌کند، هنوز نامشخص است.

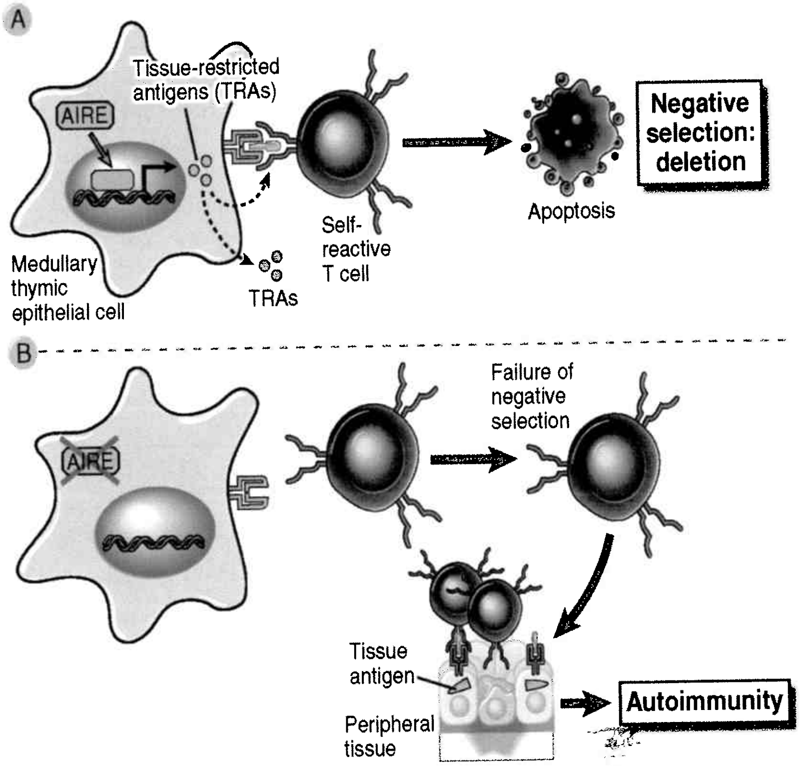
بعضی از سلول‌های T $CD4^+$ خودواکنش‌گر در پی برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها تبدیل می‌شوند (بازگشت به شکل ۲-۱۵). سلول‌های تنظیمی تیموس را ترک گفته و در بافت‌های محیطی، پاسخ‌های ضد بافت‌های خودی را مهار می‌کنند. آنچه که گزینش بین حذف و تکامل سلول‌های Treg را مشخص می‌کند، هنوز شناخته نشده است. عوامل احتمالی شامل میل پیوندی شناسایی آنتی‌ژن، انواع سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها) که آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند و دسترسی به سایتوکاین‌های خاصی است که به‌طور موضعی در تیموس وجود دارند، می‌باشد. بعدها کارکردها و ویژگی‌های سلول‌های Treg را در زمینه تحمل محیطی توصیف خواهیم کرد، زیرا این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی را در بافت‌های محیطی سرکوب می‌کنند.

تحمل محیطی در سلول T

سازوکارهای تحمل محیطی عبارتند از آنرژی (بی‌پاسخی کارکردی)، سرکوب با سلول‌های T تنظیمی و حذف (مرگ سلولی) (شکل ۴-۱۵). این سازوکارها ممکن است مسئول تحمل سلول T به آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی بافت، به‌ویژه آن‌هایی که در تیموس به اندازه فراوان وجود ندارند، باشند. ما هنوز نمی‌دانیم در چه شرایطی تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی مختلف و با کدام سازوکار یا سازوکارها حفظ می‌شود یا اینکه آیا همه این سازوکارها چگونه در همکاری با یکدیگر از خودایمنی جلوگیری می‌کنند. همان سازوکارها ممکن است موجب بی‌پاسخی به اشکال تولروژنیک آنتی‌ژن‌های خارجی گردند.

آنرژی (بی‌پاسخی کارکردی)

برخورد سلول‌های T $CD4^+$ بالغ با آنتی‌ژن در غیاب محرک‌های کمکی یا ایمنی ذاتی ممکن است آن‌ها را



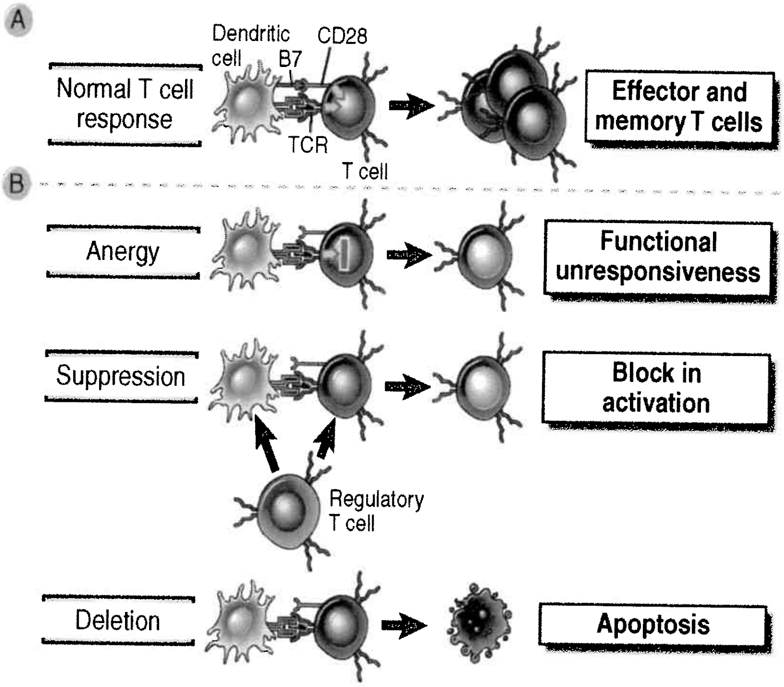
شکل ۳-۱۵. کارکرد AIRE در حذف سلول‌های T در تیموس. A. پروتئین AIRE بخشی از مجموعه‌ای است که بروز آنتی‌ژن‌های محدود به بافت[1] (TRA ها) را در سلول‌های اپی‌تلیال مرکزی (مدولاری) تیموس (MTEC) تنظیم می‌کند. پپتیدهای مشتق از این آنتی‌ژن‌ها در سطح MTEC‌ها عرضه شده و با سلول‌های T نابالغ اختصاصی آنتی‌ژن شناسایی می‌شوند که به حذف بسیاری از سلول‌های T خودواکنش‌گر منجر می‌شود. B. در غیاب AIRE کاربردی، این سلول‌های T خودواکنش‌گر حذف نمی‌شوند. این سلول‌ها به بافت‌هایی وارد شده که در آنجا آنتی‌ژن‌ها به‌طور پیوسته ساخته می‌شوند و موجب آسیب بافتی می‌شوند.

در پاسخ به آن آنتی‌ژن ناتوان کند. در این فرآیند سلول‌های خودواکنش‌گر نمی‌میرند بلکه بر ضد آن آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شوند. ما پیش‌تر گفتیم که فعال‌شدن کامل سلول‌های T به شناسایی آنتی‌ژن یا TCR (پیام اول) و شناسایی کمک محرک‌ها به‌ویژه B7-1 و B7-2 با CD28 (پیام دوم) نیازمند است (بازگشت به فصل ۹). پیام اول طولانی‌مدت (برای نمونه شناسایی آنتی‌ژن) به تنهایی منجر به آنرژی می‌شود. این احتمال نیز وجود دارد که آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی در غیاب ایمنی ذاتی و کمک محرک‌های قوی به لنفوسیت‌های T عرضه شوند.

آنرژی (بی‌پاسخی) القاشده با آنتی‌ژن در تعدادی از مدل‌های تجربی مانند پژوهش‌های انجام شده در رده کلون‌های سلول‌های T با آنتی‌ژن‌ها در آزمایشگاه (به‌عنوان پایه‌ای برای نخستین تعریف آنرژی)، آزمایش‌هایی که در آن‌ها، آنتی‌ژن‌ها بدون حضور همیارها (ادجوانت‌ها) به موش داده شدند، و یا پژوهش در موش‌های تغییر ژنی یافته که در این آزمایش‌ها، آنتی‌ژن‌های پروتئینی خاصی در سرتاسر زندگی حیوان بروز می‌یابند و در غیاب التهاب و

---

1. Tissue restricted antigens

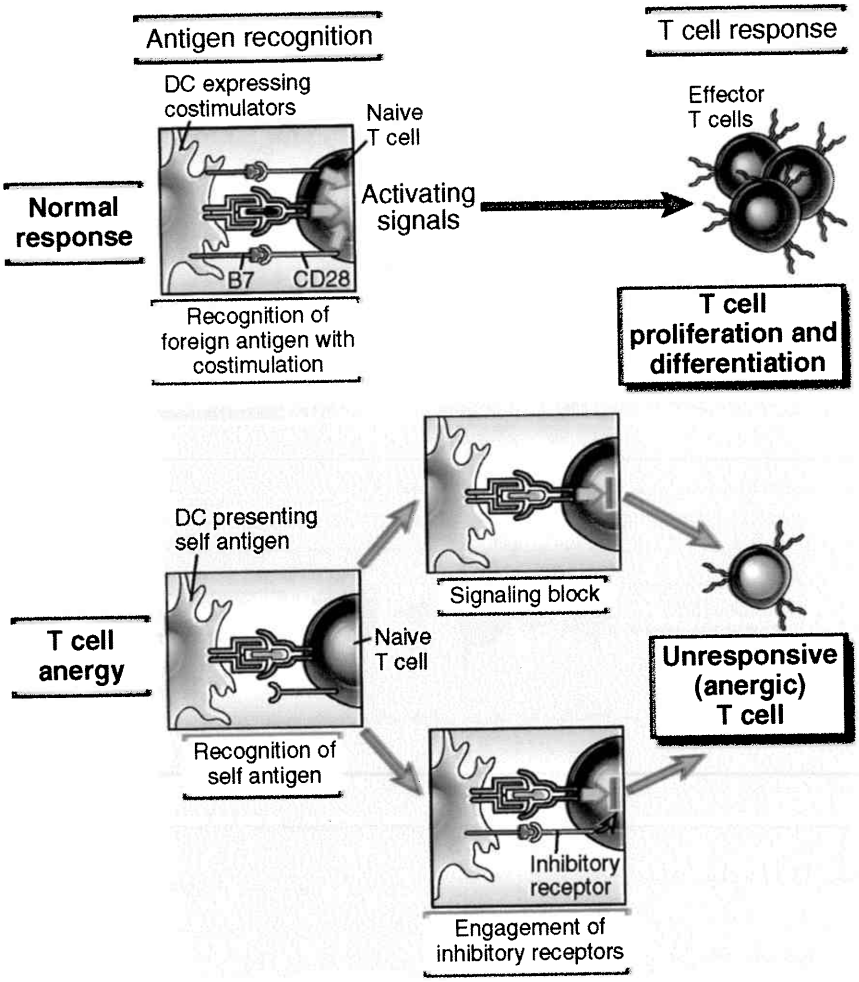


شکل ۴-۱۵. سازوکارهای تحمل محیطی سلول T. پیام‌های درگیر در هر یک پاسخ ایمنی طبیعی (A) و سه سازوکار اصلی تحمل محیطی سلول T (B) نشان داده شده است.

پاسخ ایمنی ذاتی با سلول‌های T شناسایی می‌شوند، نشان داده شده است. در بسیاری از این پژوهش‌ها، سلول‌های T پس از شناسایی آنتی‌ژن‌ها از لحاظ کارکردی بی‌پاسخ شده، روزها و هفته‌ها در یک حالت خاموش زنده می‌مانند.

آنرژی پیامد تغییرات بیوشیمایی است که توانایی لنفوسیت‌ها را برای پاسخ به پیام‌های گیرنده آنتی‌ژن‌شان کاهش می‌دهد (شکل ۵-۱۵). عقیده بر این است که چندین مسیر بیوشیمیایی برای حفظ حالت بی‌پاسخی با یکدیگر همکاری دارند.

- ***در سلول‌های آنرژیک، انتقال پیام ناشی از TCR، مهار می‌شود.*** سازوکارهای این مهار انتقال پیام به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. در مدل‌های تجربی مختلف، این امر به کاهش بیان TCR نسبت (شاید به علت افزایش تجزیه باشد، در ادامه بیشتر توضیح داده می‌شود) و نیز فراخوانی مولکول‌ها و مهاری مانند تیروزین فسفاتازها به مجموع TCR نسبت داده شده است.
- ***شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است، لیگازهای یوبیکوئیتین سلولی را فعال کرده، پروتئین‌های همراه TCR را یوبیکوئیتینه کند و آن‌ها را هدف تخریب در پروتئازم یا لیزوزوم قرار دهد.*** نتیجه نهایی این فرآیند، از دست دادن این مولکول‌های پیام‌رسان و نقص در فعال‌شدن سلول‌های T می‌باشد (بازگشت به شکل ۲۲-۷). لیگاز یوبیکوئیتین که در سلول‌های T اهمیت دارد، Cbl-b نامیده می‌شود. موش‌های حذف ژن شه Cbl-b تکثیر خودبه‌خودی سلول‌های T و تظاهرات خودایمنی را نشان می‌دهند که نشان‌دهنده اهمیت این آنزیم در حفظ بی‌پاسخی سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی است. این‌که چرا شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی به‌طور طبیعی و در غیاب کمک محرک‌های قوی می‌تواند لیگازهای



شکل ۵-۱۵. سازوکارهای آنرژی در سلول T. پاسخ‌های سلول T زمانی القا می‌شوند که سلول‌ها آنتی‌ژن را که با APC حرفه‌ای عرضه‌شده، شناسایی کنند و گیرنده‌های فعال‌سازی در سطح سلول‌های T (مانند CD28) بتوانند با شناسایی کمک محرک‌ها (مانند B7) در سطح APC وارد واکنش گردند. اگر سلول آنتی‌ژن خودی را بدون کمک محرک‌ها شناسایی کند، سلول T به آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شود، زیرا در این صورت وقفه در پیام‌دهی مجموعه TCR یا به‌کارگیری گیرنده‌های مهاری (مانند CTLA-4) رخ می‌دهد. این وقفه در پیام‌دهی می‌تواند سبب فراخوانی فسفاتازها به مجموعه TCR یا فعال‌سازی لیگازهای یوبیکوئیتین شود که در نتیجه پروتئین‌های پیام‌دهی را تخریب می‌کند. سلول T زنده می‌ماند اما قادر به پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن خودی نمی‌باشد (DC، سلول دندریتیک).

یوبیکوئیتین را فعال کند، در حالی که شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه در حضور کمک محرک‌ها ضعیف‌تر کارکرده یا این‌گونه عمل نمی‌کند، شناخته شده نیست.

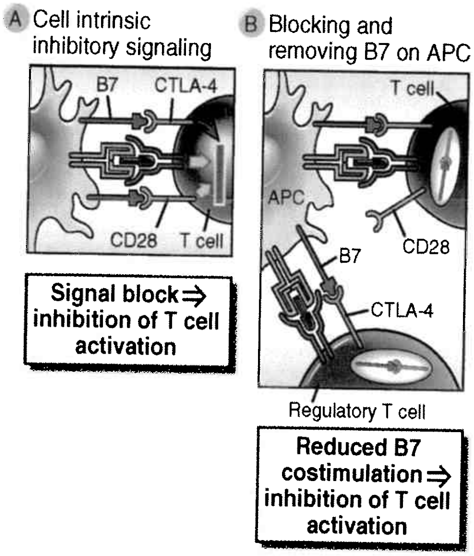
- ***هنگامی که سلول‌های T آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، ممکن است گیرنده‌های مهاری خانواده CD28 را که پاسخ‌ها ایمنی را***

پـــایان مـــی‌دهند، فـــعال کـــنند. کـارکردهای شناخته‌شده‌ترین گیرنده‌های مـهاری سـلول‌های T در بخش پیش رو شرح داده می‌شوند.

تنظیم پاسخ‌های سلول T با گیرنده‌های مهاری

در فصل ۹، ایـن مـفهوم کـلی را عـنوان کـردیم کـه پـیامد شـناسایی آنـتی‌ژن بـا سـلول‌های T، بـه‌ویژه سـلول‌های $CD4^+$ با تعادل بین به‌کـارگیری گـیرنده‌های فـعال‌کننده و مهاری تعیین می‌شود. اگرچه بسیاری از گیرنده‌های مهاری را توصیف کردیم، از این میان ۲ گیرنده که نقش فیزیولوژیک آن‌ها در تحمل به خود، به بـهترین شکـل شـناسایی شـده است، CLTA-4 و PD-1 مـــی‌باشند. مـــطالعات ایـــن گیرنده‌های مهاری دانش ما را پیرامون سازوکارهای تحمل افزایش داده و بـه رویکـردهای جـدید درمـانی بـه مـنظور دسـتکاری پـاسخ‌های ایـمنی انـجامیده است. کـارکردها و سازوکارهای فعالیت این گیرنده‌ها در اینجا بحث می‌شود.

CTLA-4. CTLA-4 عضوی از خانواده گیرنده CD28 است (بازگشت به شکل ۵-۹) و همچون گیرنده فعال‌کننده CD28 بــه مــولکول‌های B7 مــتصل مـی‌شود. اهـمیت CTLA-4 در القا تحمل با این یافته به اثبات مـی‌رسد کـه مـــوش‌های حـــذف ژن شـــده فـــاقد CTLA-4 فـــعالیت غیرکنترل‌شده لنفوسیتی از خود نشـان داده، دچـار بـزرگی شدید گره‌های لنفاوی و طحال شده و ارتشاح لنفوسیت‌ها به چندین عضو نمایانگر خودایمنی سیستمیک می‌باشد. به بیان دیگر،حذف این سازوکار کنترلی، به شکست در تحمل مـحیطی و یک بـیماری شـدید یـا مـیانجی‌گری سـلول T می‌انجامد. مهار CTLA-4 بـا آنـتی‌بادیها نـیز بـیماری‌های خودایـمن را در مـول‌های حـیوانـی مـانند آنسـفالومیلیت القاشده در پی ایمن‌سازی با آنـتی‌ژن‌های مـیلین و دیـابت القاشده با سلول‌های T واکنشگر با آنـتی‌ژن‌های سـلول β جزایر پـانکراس، افـزایش مـی‌دهد. پـلی‌مورفیسم‌ها در ژن CTLA-4 با چندین بـیماری خـودایـمن در انسـان هـمراه هستند، مانند دیابت نوع ۱ و بیماری گریوز. تمام این یافته‌ها و هم‌چنین نتایج کارآزمـایی‌های بـالینی کـه در زیـر بـحث مـی‌شوند، نشــان مـی‌دهند TLA-4 بـه‌طور پـیوسته، سلول‌های T خودواکنشگر را مورد بررسی و کـنترل قـرار می‌دهد.



شکل ۶-۱۵. سازوکارهای فعالیت CTLA-4. A. به‌کـارگیری CTLA-4 در سطح سـلول T مـمکن ست پـیام‌های مـهاری را ایـجاد کـند کـه فـعال‌شدن بـیش‌تر هـمان سـلول T را پـایان می‌بخشد (کارکرد با منشأ درونی سلول). **B.** CTLA-4 موجود در سطح سلول‌های تـنظیمی یـا سـلول‌های T پـاسخ‌دهنده بـه مولکول‌های B7 موجود بر سطح APC هـا مـتصل‌شده یـا ایـن مولکول‌ها را از سطح APC هـا بـر مـی‌دارد، در نـتیجه کـمک مـحرک‌های B7 بـرای CD28 دور از دسـترس مـی‌شوند و فـعال‌شدن سـلول T مـتوقف مـی‌شود. مـهار بـا مـیانجی‌گری CTLA-4 به کمک سلول‌های Treg یک فعالیت مهاری از این گیرنده با منشأ خارج سلولی می‌باشد (زیرا سلول T پاسخ‌دهنده با سلول دیگر سرکوب می‌شود).

CTLA-4 دارای دو فعالیت مهم می‌باشد:

- بروز CTLA-4 در سطح بیش‌تر سلول‌های T، کم بوده و تا زمانی که این سلول‌ها بـا آنـتی‌ژن فـعال نشـوند، افزایش نمی‌یابد و هرگاه CTLA-4 بروز پیدا کرد، ادامه فعالیت این سلول‌های T پاسخ‌دهنده را پایان می‌بخشد.
- CTLA-4 در ســطح سـلول‌های Treg بـارز مـی‌شود (پیش‌تر گفته شد) و کارکردهای سرکوبی این سلول‌ها را با مهار فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی، میانجی‌گری می‌کند.

به نظر می‌رسد CTLA-4، فعالیت مهاری خود را با دو سازوکار عمده انجام می‌دهد (شکل ۶-۱۵):

- ***مهار پیام‌رسانی.*** درگیرشدن CTLA-4 با B7 یک فسفاتاز را فعال می‌کند که فسفات‌های مولکول‌های پیام‌رسانی همراه با TCR و CD28 را بر می‌دارد و بنابراین پاسخ‌ها را پایان می‌دهد.
- ***کاهش دسترسی به B7.*** CTLA-4 به‌ویژه در سطح سلول‌های Treg، به مولکول‌های B7 موجود بر سطح APCها متصل‌شده و مانع از اتصال آن‌ها به CD28 می‌شود. هم‌چنین مولکول‌های B7 را برداشته و آن‌ها را اندوسیتوز می‌کند، بنابراین بروز آن‌ها را در سطح APCها کاهش می‌دهد. نتیجه خالص آن می‌شود که سطح B7 دردسترس بر روی APCها برای اتصال به CD28 کاهش می‌یابد و چنین نقصی در تحریک کمکی به کاهش پاسخ سلول T می‌انجامد.

هنوز روشن نیست چه چیز مشخص می‌کند که در چه شرایطی CD28 به مولکول‌های B7 متصل‌شده و سلول‌های T را فعال می‌کند (هنگام عفونت یا ایمن کردن با همیارها) و یا در چه شرایطی CTLA-4 به B7 متصل خواهد شد و پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند (برای نمونه هنگامی که آنتی‌ژن خودی در حال عرضه باشد). در فصل ۹، پیرامون فرضیه‌ای بحث کردیم که CTLA-4، میل پیوندی بالاتری نسبت به CD28 برای اتصال به B7 و به‌طور ترجیحی ،هنگامی که APCها آنتی‌ژن‌های خودی را همراه با مقادیر اندک B7 عرضه می‌کنند، اهمیت دارد. در مقابل میکروب‌ها بروز B7 را افزایش داده و تعادل را به سمت به‌کارگیری CD28 منحرف کرده و سلول T فعال می‌شود. از دیگر احتمالات آن است که، CD28 (که در سطح سلول‌های T مبتدی بروز می‌یابد) در آغاز پاسخ یک سلول T به مولکول B7 متصل می‌شود، در حالی که CTLA-4 (که پس از فعال‌شدن سلول‌های T بروز می‌یابد) به این‌گونه پاسخ‌ها، پایان می‌بخشد.

درک این‌که CTLA-4، نقاط وارسی در سیستم ایمنی را فراهم می‌آورد به یک ایده منجر شده است که در صورت کاهش مهارشدن، فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌تواند افزایش یابد. این فرآیند را به‌عنوان **مهار نقطه وارسی** می‌شناسند. مهار CTLA-4 با آنتی‌بادی‌ها موجب افزایش پاسخ‌های ایمنی به تومورها می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۸). آنتی‌بادی ضد CTLA-4 به منظور درمان ملانوماهای پیشرفته مهر تأیید گرفته است و نیز در دیگر سرطان‌ها نیز کارآمد می‌باشد. البته قابل پیش‌بینی است که بعضی از بیماران درمان‌شده، تظاهرات خودایمنی با التهاب در اعضای مختلفی را از خود نشان می‌دهند.

PD-1. دیگر گیرنده مهاری از خانواده CD28، مولکول PD-1 است (مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده ـ ۱)، این نام‌گذاری قدیمی است زیرا نخست تصور می‌شد که در مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده دخالت دارد اما امروزه مشخص شده است که نقشی در آپوپتوز سلول T ندارد). PD-1 دو لیگاند را شناسایی می‌کند که PD-L1 و PD-L2 نامیده می‌شوند؛ PD-L1 در سطح APCها و بسیاری دیگر از انواع سلولهای بافتی بروز می‌یابد و PD-L2 به‌طور عمده در سطح APCها بروز می‌یابد. درگیرشدن PD-1 حذف شده است، دچار بیماری‌های خودایمن مانند بیماری کلیوی مشابه لوپوس و التهاب مفصل (آرتریت) در نژادهای خالص (inbred) مختلف، می‌شوند. اختلالات خودایمن در موش‌های حذف ژن شده PD-1 نسبت به موش‌های حذف ژن شده CTLA-4 از شدت کمتری برخوردار می‌باشد. PD-1 پاسخ‌های سلول T به تحریک آنتی‌ژن را مهار می‌کنند که به نظر می‌رسد با القای پیام‌های مهاری در سلول‌های T این کار را انجام می‌دهد. مهار نقطه وارسی با آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 و PD-L1 نشان می‌دهد که در چندین سرطان، نسبت به آنتی‌بادی‌های ضد CTLA-4، حتی اثربخشی بیش‌تر و سمیت کمتری دارند (بازگشت به فصل ۱۸).

اگرچه CTLA-4 و PD-1 هر دو گیرنده‌های مهاری از یک خانواده می‌باشند اما کارکردشان ممکن نیست، هم‌پوشانی داشته باشد. ممکن است CTLA-4 برای کنترل شروع فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ در اعضای لنفوئید بیمار مهم‌تر باشد و یک میانجی اثرات سرکوبی سلول‌های Treg است، در حالی که PD-1 به روشنی در پایان بخشیدن به پاسخ‌های سلول‌های T اجرایی در بافت‌های محیطی به‌ویژه سلول‌های $CD8^+$ مهم می‌باشد و ممکن است برای کارکرد سلول‌های Treg مورد نیاز نباشد، هم‌چنین چندین

گیرنده مهاری دیگر مانند بعضی از آن‌هایی که به خانواده TNFR (گیرنده TNF) تعلق دارند، و بعضی دیگر از خانواده TIM، معرفی شده‌اند. امروزه توجه زیادی به نقش این گیرنده‌ها در تحمل به خود، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و نیز پتانسیل هدف قرار دادن این مولکول‌ها با مقاصد درمانی، معطوف شده است.

سرکوب با سلول‌های *T* تنظیمی

این مفهوم که بعضی از لنفوسیت‌ها می‌توانند سبب کنترل برخی لنفوسیت‌های دیگر شوند، سال‌ها پیش مطرح شد و به دنبال آن مدل‌های تجربی چنین تفکری را که برخی جمعیت‌های سلول‌های T می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را سرکوب کنند اثبات نمودند. این یافته‌های اولیه، منجر به جلب توجه زیادی به این موضوع گردید و سلول‌های T سرکوبگر یکی از برجسته‌ترین موضوعات پژوهش‌های ایمنی‌شناسی در دهه ۱۹۴۰ گردید.

به‌هرحال تاریخچه این زمینه از پژوهش‌ها با پیشرفت اندکی داشته است و علت عمده آن بود که تلاش‌های ابتدایی برای تعریف جمعیت سلول‌های مهاری و سازوکارهای فعالیت آن‌ها با موفقیت‌های بزرگی همراه نبوده است. بیش از ۲۰ سال بعد با به‌کارگیری رویکردهای بهتر در زمینه معرفی، خالص‌سازی و آنالیز جمعیت‌های لنفوسیت T که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را مهار کنند، این ایده، جان تازه‌ای یافت. این سلول‌ها، سلول‌های T تنظیمی نامیده می‌شوند. ویژگی‌های کاربردی آن‌ها در ادامه بحث خواهد شد.

لنفوسیت‌های T تنظیمی جمعیتی از سلول‌های T $CD4^+$ هستند که کار آن‌ها سرکوب پاسخ‌های ایمنی و حفظ تحمل به خود است (شکل ۷-۱۵). بیش‌تر لنفوسیت‌های $CD4^+$ T تنظیمی مقادیر زیادی از زنجیره α گیرنده IL-2 (CD25) را بروز می‌دهند. یک عامل رونویسی به نام FoxP3، عضوی از عوامل رونویسی خانواده سر چنگالی (Fork head) برای تکامل و کارکرد این سلول‌های تنظیمی حیاتی می‌باشد. موش‌هایی که دچار جهش‌های خودبه‌خودی یا القاشده تجربی در ژن FoxP3 می‌باشند، بیماری خودایمن چند سیستمی همراه با فقدان سلول‌های T تنظیمی را بروز می‌دهند. یک بیماری خودایمن نادر در انسان نیز که همراه با جهش‌هایی در ژن FoxP3 می‌باشد به نام ***IPEX*** (سندرم وابسته به X همراه با انتروپاتی با پلی‌اندوکرینوپاتی و از دست‌رفتن تنظیم ایمنی شناسایی شده است که همراه با نقایصی در سلول‌های T تنظیمی می‌باشد. این مشاهدات، اهمیت سلول‌های T تنظیمی را در حفظ تحمل به خود نشان می‌دهد.

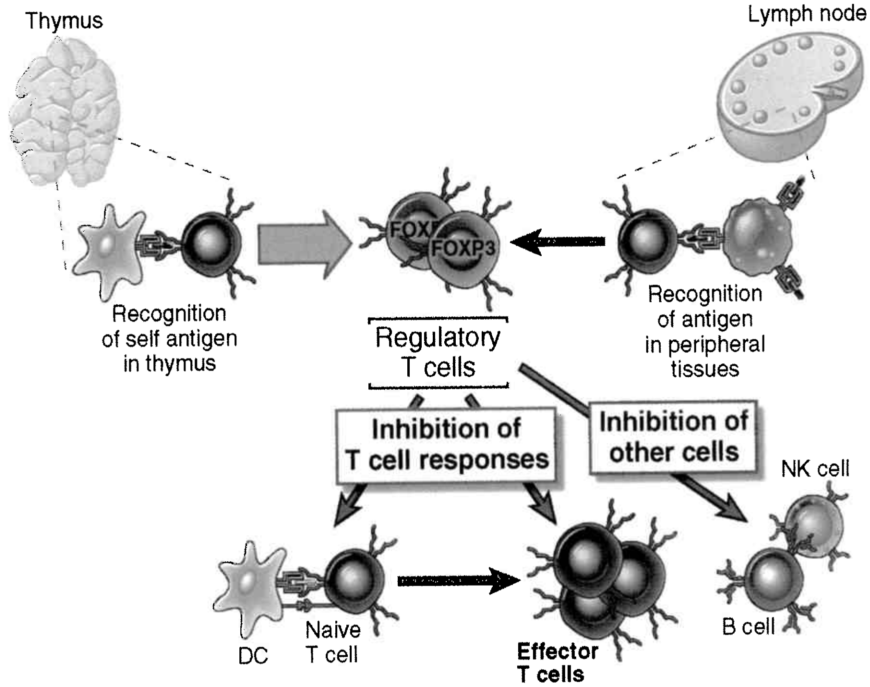
پژوهش‌های زیادی که به تازگی بر روی سلول‌های Treg انجام می‌گیرد، به‌علت نقش فیزیولوژیک بسیار مهم این سلول‌هاست و این‌که نقایص این سلول‌های تنظیمی همراه با بیماری مختلف خودایمن است. از طرفی سلول‌های T تنظیمی می‌توانند در نقش عوامل مهارکننده برای درمان بیماری‌های التهابی ستفاده شوند.

شاخص‌های فنوتایپی و ناهمگونی سلول‌های *T* تنظیمی

اگرچه انواع بسیاری از سلول‌های T فعالیت مهاری دارند اما در این میان نقش تنظیمی به سلول‌های $CD25^{high}$ $CD4^+$ T $FoxP3^+$ نسبت داده می‌شود. وجود هر دو عامل CD25 و FoxP3 در تولید، حفظ و کارکرد این سلول‌ها ضروری است. این سلول‌ها به‌طور معمول مقدار کمی از گیرنده IL-7 (CD127) را بروز می‌دهند و هم‌چنان‌که می‌توان از این الگوی گیرنده پیش‌بینی نمود، آن‌ها از IL-2 و نه IL-7 برای رشد و بقای خود استفاده می‌کنند. سلول‌های T تنظیمی FoxP3 به‌طور معمول سطوح بالایی از CTLA-4 را بروز می‌دهند که برای کارکردشان نیز مورد نیاز است (پیش‌تر گفته شد). دِمتیلاسیون جایگاه ژنی FoxP3 و هم‌چنین دیگر جایگاه‌های ژنی که در این سلول‌ها بیان می‌شوند در حفظ فنوتیپ سلول‌های Treg در یک حالت پایدار نقش دارند و این تغییرات اپی‌ژنتیک را امروزه برای شناسایی سلول‌های Treg در پژوهش‌های پایه و بالینی به کار می‌برند.

تولید و حفظ سلول‌های *T* تنظیمی

به‌طور عمده سلول‌های T تنظیمی پس از شناسایی آنتی‌ژن خودی در تیموس و یا با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه اعضای لنفوئید محیطی تولید می‌شوند. در تیموس، تکامل سلول‌های T تنظیمی به رده CD4 به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی انجام



شکل ۷-۱۵. سلول‌های T تنظیمی. سلول‌های T تنظیمی با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس تولید می‌شوند (گاهی سلولهای T تنظیمی طبیعی نامیده می‌شوند) و یا به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید محیطی (سلول‌های T تنظیمی القایی یا تطبیقی نامیده می‌شوند) ایجاد می‌گردند. تکامل و بقای این سلول‌های T تنظیمی نیازمند IL-2 و عامل رونویسی به نام FoxP3 است. در بافت‌های محیطی، سلول‌های T تنظیمی فعال‌شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های بیماری‌زا، خودواکنشگر و دیگر سلول‌ها را مهار می‌کنند.

می‌شود. این سلول‌های T تنظیمی تیموس (tTreg) را نیز سلول‌های T تنظیمی طبیعی می‌نامند. در اعضای لنفوئید محیطی، شناسایی آنتی‌ژن در غیاب پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی سبب تولید سلول‌های T تنظیمی از لنفوسیت‌های T $CD4^+$ مبتدی می‌شود. البته سلول‌های T تنظیمی هم‌چنین می‌توانند پس از واکنش‌های التهابی به‌وجود آیند. این سلول‌های T تنظیمی تولیدشده در بافت‌های محیطی (pTreg) را تطبیقی یا القایی نیز نامیده‌اند، زیرا ممکن است در بافت‌های لنفوئید محیطی به‌عنوان یک سازگاری سیستم ایمنی در پاسخ به برخورد با انواع آنتی‌ژن خاصی، در سلول‌های $CD4^+$ مبتدی القا شوند. قابل پیش‌بینی است که سلول‌های T تنظیمی مشتق از تیموس برای آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی هستند زیرا این آنتی‌ژن‌ها به‌طور عمده در تیموس وجود دارند. سلول‌های تنظیمی محیطی ممکن است برای آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه اختصاصی باشند.

تولید بعضی از سلول‌های T تنظیمی نیازمند سایتوکاین‌های TGF-β است. کشت سلول‌های T مبتدی با آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده ضد TCR همراه با TGF-β (و IL-2 که در ادامه بحث می‌شود) سبب تکامل سلول‌های T تنظیمی در شرایط in vitro می‌شود. در موش، حذف TGF-β یا مهار مسیر پیام‌رسانی آن در سلوله‌ای T منجر به بیماری التهابی سیستمیک می‌شود که علت عمده آن فعال‌شده غیرکنترل‌شده لکوسیت‌ها و نقص در کارکرد سلول‌های Tتنظیمی است. TGF-β همان عامل رونویسی مهم در تکامل و کارکرد سلول‌های T به رده تنظیمی است.

بقا و توانمندی‌های اجرایی سلول‌های T تنظیمی به سایتوکاین IL-2 وابسته است. موش‌هایی که در ژن IL-2 یا زنجیره‌های α و βگیرنده IL-2، حذف ژن شده‌اند، تظاهرات خودایمنی را مانند بیماری التهابی روده (IBD)، آنمی همولیتیک خودایمن و چندین اتوآنتی‌بادی (مانند آنتی‌بادی ضدگلبول‌های قرمز و DNA) را بروز می‌دهد. چنین موش‌هایی فاقد سلول‌های T تنظیمی FoxP3 $CD25^+$ هستند و بیماری آن‌ها می‌تواند با بازگرداندن این سلول‌ها (فراهم‌کردن سلول‌های مغز استخوان از حیوانی که سلول‌های $FoxP3^+$ را تولید کند) بهبود یابد. IL-2 می‌تواند تمایز سلول‌های T به سلول‌های T تنظیمی شده را تقویت کند و هم‌چنین برای حفظ این جمعیت سلولی ضروری می‌باشد. IL-2 را فعال کرده و سبب افزایش بروز ژن FoxP3 و دیگر ژن‌های درگیر در کارکرد سلول‌های T تنظیمی شود. این نتایج پایه‌ای جهت پیشبرد کارآزمایی‌های بالینی به منظور آزمودن توانایی Il-2 در تقویت سلول‌های Treg انسانی می‌باشند که با آن می‌توان بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)،التهاب خودایمن و دفع پیوند را کنترل کرد.

جمعیت‌ها یا زیرگروه‌های خاصی از سلول‌های دندریتیک ممکن است برای تحریک تکامل سلول‌های T تنظیمی در بافت‌های محیطی اهمیت ویژه‌ای داشته باشند. برخی شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های دندریتیک که در معرض رتینوئیک اسید به‌عنوان آنالوگ ویتامین A قرار می‌گیرند، می‌توانند محرک سلول‌های T تنظیمی به‌ویژه در بافت‌های لنفوئید مخاطی باشند (بازگشت به فصل ۱۴).

سازوکارهای فعالیت سلول‌های *T* تنظیمی

به‌نظر می‌رسد سلول‌های T تنظیمی قادر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مراحل مختلف مانند القای فعال‌سازی سلول T در اعضای لنفوئید و هم‌چنین در مرحله اجرایی این پاسخ‌ها در بافت‌ها باشند. ممکن است آن‌ها به‌طور مستقیم فعال‌شدن سلول‌های B را سرکوب کرده و از تکثیر و تمایز سلول‌های کشنده طبیعی (NK) جلوگیری کنند. اگرچه چندین سازوکار سرکوبی، پیشنهادشده است اما بهترین‌های آن‌ها که با داده‌های موجود همخوانی دارند، عبارتند از:

- ***سلول‌های T تنظیمی سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده ایمنی IL-10 و TGF-β تولید می‌کنند.*** این دو سایتوکاین، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند. آثار زیستی این سایتوکاینها با جزئیات بیش‌تر در ادامه آمده است.
- ***سلول‌های T تنظیمی توانایی APC را برای تحریک سلول‌های T کم می‌کنند.*** سازوکار پیشنهادی در مورد این کار، وابسته به‌وجود CTLA-4 در سطح سلولهای Treg است که مولکولهای B7 سطح APCها متصل می‌شود. پیش‌تر گفته شد (بازگشت به شکل ۶–۱۵).
- ***مصرف IL-2.*** به‌علت سطح بالای بروزگیرنده IL-2، این سلول‌ها ممکن است IL-2 را به سمت خود جذب کرده و دیگر جمعیت‌های سلولی را از این عامل رشد محروم کنند؛ در نتیجه تکثیر و تمایز وابسته به IL-2 را در دیگر سلول‌ها کاهش می‌دهند.

این‌که همه سلول‌های تنظیمی با تمام این سازوکارها کار می‌کنند یا این‌که آیا زیرجمعیت‌هایی وجود دارند که از سازوکارهای مختلف دیگری برای کنترل پاسخ‌های ایمنی استفاده کنند، هنوز اثبات نشده است. در حقیقت شواهدی در انسان وجود دارد که دو زیرمجموعه سلول‌های T تنظیمی تشخیص داده شده‌اند. یکی با بروز FoxP3 و دیگری تولید Il-10، اما ممکن است این تقسیم‌بندی مطلق نباشد.

سایتوکاین‌های مهاری تولیدشده از سلول‌های *T* تنظیمی

TGF-β و IL-10 در هر دو مسیر ایجاد و کارکردهای سلول‌های T تنظیمی دخیل هستند. این سایتوکاین‌ها پس از تولید بر سلول‌های مختلفی که در نزدیکی سلول‌های تنظیمی هستند، عمل می‌کنند. در این قسمت، ویژگی‌ها و فعالیت‌های این سایتوکاین‌ها را بیان می‌کنیم.

عامل تغییر رشد بتا *(TGF-β)*

TGF-β در ابتدا در نقش فرآورده‌ای توموری که عامل بقای سلول‌های توموری در شرایط in vitro بود، کشف شد. در حقیقت این سایتوکاین‌ها خانواده‌ای از مولکول‌های با

ارتباط نزدیک هستند که با ژن‌های مجزایی شامل TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 رمز می‌شوند. به‌طور عمده سلول‌های ایمنی نوع TGF-β1 را رمز می‌کنند. این سایتوکاین پروتئین دو زنجیره‌ای هم‌سان است که سلول‌های T تنظیمی، ماکروفاژهای فعال‌شده و بسیاری دیگر از انواع سلول‌ها آن را می‌سازند. سایتوکاین در ابتدا به‌صورت پیش‌سازی غیرفعال ساخته می‌شود و سپس در نتیجه‌برش پروتئولیتیک در دستگاه گلژی هومودایمر تشکیل می‌دهد. این فرم هومودایمری فعال TGF-β1 به شکل پنهان و همراه با پلی‌پپتیدهای دیگر ترشح می‌شود و باید به‌صورت خارج سلولی و با هضم آنزیمی قبل از این‌که سایتوکاین به گیرنده خود متصل شده و فعالیت‌های زیستی خود را اجرا کند، برداشته شود. گیرنده TGF-β1 شامل دو پروتئین متفاوت به نام‌های TGF-βRI و TGF-βRII است، که این دو گیرنده، گروهی از عوامل رونویسی به نام SMAD را فسفوریله می‌کنند. با اتصال سایتوکاین به گیرنده خود، دمین سرین / ترئونین کینازی TGF-βRI، SMAD2 و SMAD3 را که با SMAD4 یک مجموعه را تشکیل می‌دهند، فسفوریله کرده و پس از آن به هسته انتقال می‌یابند. در هسته، آن‌ها به پروموتر ژن‌های هدف متصل شده و رونویسی از این ژن‌ها را تنظیم می‌کنند.

TGF-β دارای آثار بسیار مهم و کاملاً متنوعی در سیستم ایمنی می‌باشد.

- ***TGF-β تکثیر و کارکرد اجرایی سلول‌های T و فعال‌شدن ماکروفاژها را مهار می‌کند.*** TGF-β از فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها جلوگیری کرده اما یکی از سایتوکاین‌هایی است که از ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر آلترناتیو ترشح می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰). هم‌چنین از TGF-β فعال‌سازی دیگر سلول‌ها مانند نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کند.
- ***TGF-β تمایز جمعیت‌های مختلف سلول T را از لحاظ کارکرد تنظیم می‌کند.*** همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، TGF-β، تکامل سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ محیطی را ترک می‌کند. این سایتوکاین در ترکیب با سایتوکاین‌های ساخته‌شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی مانند IL-1 و IL-6، تکامل رده T_H17 از سلول‌های $T\ CD4^+$ را عامل رونویسی RORγt پیش می‌رود (بازگشت به فصل ۱۰). توانایی TGF-β برای سرکوب ایمنی و پاسخ‌های التهابی، از یک‌سو موجب تولید سلول‌های T تنظیمی شده و نیز از سوی دیگر تکامل سلول‌های پیش‌التهابی T_H17 را در حضور دیگر سایتوکاین‌ها تقویت می‌کند. این امر نمونه جالبی است که چگونه یک سایتوکاین به تنهایی می‌تواند فعالیت‌های متنوع و گهگاه متضادی وابسته به محیطی که در آن ساخته می‌شود، داشته باشد. TGF-β هم‌چنین می‌تواند رده‌های T_H1 و T_H2 را مهار می‌کند.
- ***TGF-β می‌تواند از راه تعویض کلاس در سلول‌های B، تولید آنتی‌بادی‌های IgA را القا کند.*** IgA اصلی‌ترین ایزوتایپی از آنتی‌بادی‌ها می‌باشد که برای ایمنی مخاطی مورد نیاز است (بازگشت به فصل ۱۴).
- ***TGF-β پس از فروکش نمودن واکنش‌های ایمنی موضعی و التهابی، ترمیم بافتی را تقویت می‌کند.*** این کارکرد TGF-β به‌طور عمده ناشی از تحریک سنتز کلاژن و تولید آنزیم‌های ترمیم‌کننده ماتریکس ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها و تقویت رگ‌زایی است. ممکن است این سایتوکاین در بیماری‌هایی که فیبروز جز مهمی از آن‌ها می‌باشد، مانند فیبروز ریوی و اسکلروز سیستمیک، یک نقش آسیب‌شناختی را بازی کند.

IL-10. IL-10 مهارکننده ماکروفاژهای و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده می‌باشد. بنابراین در کنترل واکنش‌های ایمنی ذاتی و نیز ایمنی سلولی دخالت می‌کند. IL-10 عضوی از خانواده سایتوکاین‌های هترودایمر است که شامل IL-22 و IL-27 و سایتوکاین‌های دیگر می‌شود. گیرنده IL-10 به خانواده گیرنده‌های سایتوکاینی نوع دو تعلق دارد (مشابه گیرنده اینترفرون‌ها) و شامل دو زنجیره می‌باشد که همراه با کینازهای خانواده جانوس TYK2 و JAK1 بوده و STAT3 را فعال می‌کنند. بسیاری از سلول‌های ایمنی شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده، سلول‌های T تنظیمی و سلول‌های T_H1 و T_H2، IL-10 را تولید می‌کنند. از آن‌جایی که ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک این سایتوکاین را سنتز نموده و IL-10 نیز همین

سلول‌ها را مهار می‌کند، این سایتوکاین نمونه خوبی از تنظیم‌کننده بازخورد (فیدبک) منفی می‌باشد. نشان داده شده است که IL-10 از بعضی لنفوسیت‌های B نیز تولید می‌شود که کارکردهای سرکوبی دارند و سلول‌های B تنظیمی (Breg) نامیده می‌شوند.

آثار زیستی IL-10، ناشی از توانایی این سایتوکاین در مهار بسیاری از کارکردهای ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده می‌باشد.

- ***IL-10 تولید IL-12 را از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال‌شده مهار می‌کند.*** چون IL-12 محرک حیاتی برای ترشح IFN-γ می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی سلولی بر ضد میکروب‌های درون سلولی ایفا می‌کند، IL-10 تمام چنین واکنش‌هایی را سرکوب می‌کند. در حقیقت، نخستین‌بار IL-10 به‌عنوان یک پروتئین شناخته شد که ساخت IFN-γ را مهار می‌کرد.
- ***IL-10 بروز مولکول‌های کمک محرک و MHC کلاس II را در سطح سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها مهار می‌کند.*** به‌علت این فعالیت، IL-10 فعال‌سازی سلول‌های T را مهار کرده و به واکنش‌های ایمنی سلولی پایان می‌بخشد.

یک بیماری ارثی خودایمن نادر که به‌علت جهش‌هایی در گیرنده IL-10 ایجاد می‌شود به‌صورت کولیت شدید و پیش‌رونده در ابتدای زندگی و قبل از یک سالگی معرفی شده است. موش، در نتیجه فعال‌شدن ماکروفاژهایی که با میکروب‌های روده‌ای واکنش می‌دهند، کولیت را بروز می‌دهد. بر مبنای این یافته‌ها، عقیده بر این است که IL-10 برای کنترل واکنش‌های التهابی در بافت‌های مخاطی به‌ویژه در دستگاه گوارش مهم می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۴).

ویروس اپشتین‌بار (EBV) ژنی مشابه IL-10 انسانی دارد که این ژن مانند سایتوکاین طبیعی کارکردی مشابه IL-10 دارد. این امر احتمال جالبی را بالا می‌برد که به‌دست آوردن ژنی شبیه IL-10 در طی تکامل این توانایی را به ویروس بخشیده تا ایمنی میزبان را مهار کند، بنابراین مزیتی است تا در سلول‌های آلوده میزبان، زنده بماند.

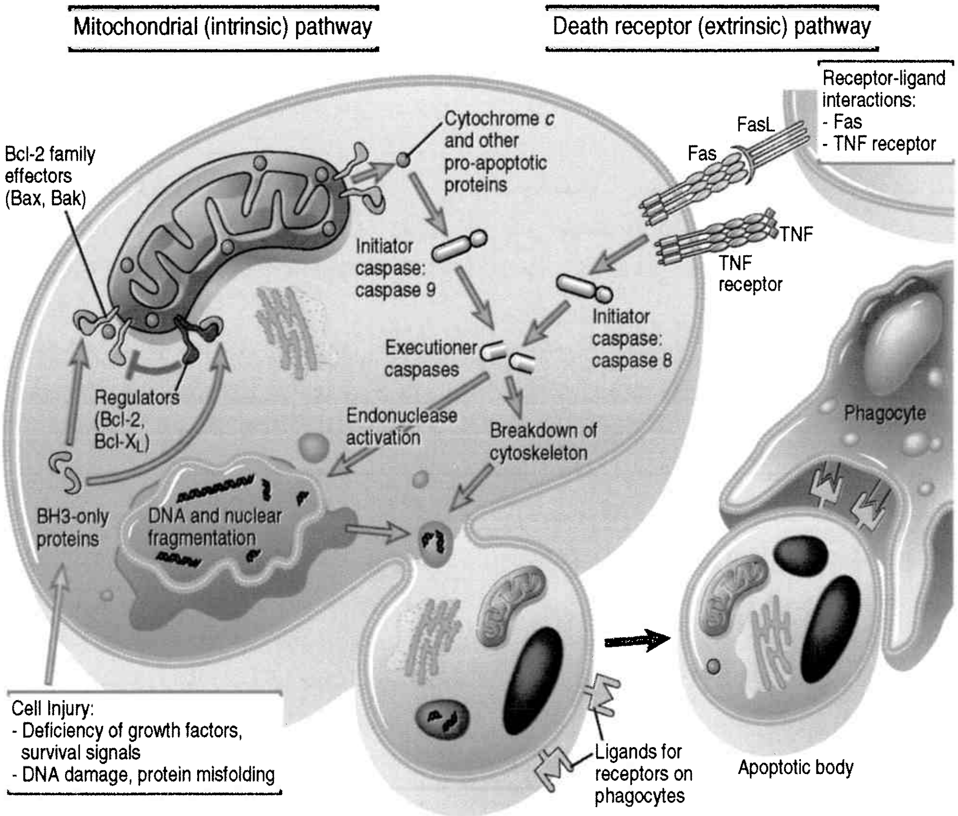
نقش سلول‌های *T* تنظیمی در تحمل به خود و خودایمنی

با روشن شدن پایه ژنتیکی سندرم IPEX و بیماری شبیه با آن در موش‌ها بر اثر جهش‌هایی که در ژن FoxP3 (پیش‌تر گفته شد) این ادعا اثبات می‌شود که سلول‌های T تنظیمی تا چه اندازه در حفظ تحمل به خود و هومئوستاز سیستم ایمنی اهمیت دارند. تلاش‌های بسیاری برای شناسایی نقایص در تکامل یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی در بیماری‌های خودایمن معمول‌تر مانند بیماری التهابی روده (IBD) دیابت نوع I و MS در انسان انجام شده است. به‌نظر می‌رسد که نقص در تولید یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی یا مقاومت سلول‌های اجرایی بر اثر مهار سلول‌های تنظیمی احتمالدارد که با آسیب شناختی بیماری‌های خودایمن و آلرژیک در ارتباط باشد. هم‌چنین این پتانسیل وجود دارد که سلول‌های Treg را با کشت، افزایش داده و آن‌ها را با تزریق به بیمار بازگردانیم تا پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان را کنترل نماییم. کارآزمایی‌های بالینی برای انتقال سلول‌های Treg، با تلاش بسیاری رو به پیشرفت دارد تا به کمک آن دفع پیوند، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و اختلالات خودایمن و دیگر اختلالات التهابی درمان شوند. بنابراین در راه القا این سلول‌ها در بیماران با تجویز پپتیدی‌های خودی تلاش‌هایی در حال انجام است که برای خودایمنی یا مقادیر پایین IL-2 چه جداگانه و چه در ترکیب با هم، اهداف درمانی می‌باشند.

حذف سلول‌های T یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی

لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا شناسایی کرده یا با آنتی‌ژن‌ها به‌طور پی‌درپی تحریک می‌شوند، ممکن است با آپوپتوز دچار مرگ شوند. دو مسیر عمده آپوپتوز در انواع مختلف سلولی وجود دارد (شکل ۸–۱۵) که هر دو نقش مهمی در حذف سلول‌های T خودواکنش‌گر ایفا می‌کنند.

- ***مسیر میتوکندریایی (یا مسیر درونی) که با پروتئین‌های خانواده Bcl-2 تنظیم می‌شود.*** Bcl-2 در ابتدا به‌عنوان اونکوژن در لنفومای سلول B کشف شد که نشان داده شد، آپوپتوز را مهار می‌کند. برخی از اعضای این خانواده دارای فعالیت پیش آپوپتوزی و برخی نیز ضد آپوپتوزی هستند. زمانی که پروتئین‌های



شکل ۸-۱۵. مسیرهای آپوپتوز. آپوپتوز از مسیرهای میتوکندریایی و گیرنده مرگ القا می‌شود (در ادامه شرح داده می‌شود) که به تکه‌تکه شدن سلول مرده و بیگانه‌خواری اجسام آپوپتوزی منتهی می‌گردد.

سیتوپلاسمی خانواده Bcl-2 متلق به زیرخانواده BH3-only (به این دلیل که آن‌ها دمینی مشابه سومین دمین محافظت‌شده Bcl-2 دارند). در نتیجه پیام‌رسانی سلول، محرومیت از عوامل رشد، استرس یا آسیب DNA یا انواع خاصی از پیام‌های ناشی از گیرنده (مانند پیام‌های قوی که توسط آنتی‌ژن‌های خودی در لنفوسیت‌های نابالغ، تحویل داده می‌شوند) تحریک می‌شوند، مسیر درونی آپوپتوز آغاز می‌شود. پروتئین‌های خانواده BH3-only در نقش حس‌گر استرس سلولی مطرح هستند که می‌توانند پس از انتقال، بر اجراکننده‌ها و تنظیم‌کننده‌های مرگ سلولی تأثیر بگذارند. مهم‌ترین این حس‌گرها در لنفوسیت‌ها، پروتئینی به نام Bim میباشد. Bim فعال‌شده به دور پروتئین اجرایی پیش آپوپتوزی از خانواده Bcl-2 به نام‌های Bax و Bak متصل شده، پس از اولیگومریزه شدن به غشای خارجی میتوکندری وارد می‌شود و در نهایت منجر به افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری می‌گردد. عوامل رشد و دیگر پیام‌های بقا سبب افزایش بروز اعضای ضدآپوپتوزی خانواده Bcl-2 مانند BCl-2 و Bcl-X_L می‌شوند که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های آپوپتوز از طریق اتصال به Bax و Bak و حفظ یکپارچگی میتوکندری عمل می‌کنند. پروتئین‌های خانواده BH3-only، BCl_2 و Bcl-X_L هستند. وقتی سلول‌ها از پیام‌های بقا محروم می‌شوند، میتوکندری به‌علت آثار پروتئین‌های BH3 و Bax و Bak و نقایص Bcl-2 و Bcl-X_L دچار نشت می‌شود. نتیجه آن می‌شود که

مقدار زیادی از محتویات میتوکندری مانند سیتوکروم C به سیتوپلاسم نشت می‌کنند. این پروتئین‌ها، آنزیم‌های سیتوپلاسمی به نام **کاسپازها** را فعال می‌نمایند. در ابتدا کاسپاز -۹ (Caspase-9) با برش، تعدادی دیگر از کاسپازها را فعال می‌کند که در نهایت منجر به تکه‌تکه‌شدن DNA و دیگر تغییراتی می‌شود که آپوپتوز را در پی دارد.

- در مسیر گیرنده مرگ یا مسیر بیرونی، گیرنده‌های سطح سلول که هومولوگ گیرنده TNF هستند با لیگاندهایشان درگیر می‌شوند. این لیگاندها نیز هومولوگ سایتوکاین می‌باشند. گیرنده‌ها اولیگومریزه شده و پروتئین‌های سازواگر سیتوپلاسمی را فعال می‌کنند. در مرحله بعد این پروتئین‌ها تجمع یافته و با برش کاسپاز -۸ آن را فعال می‌کنند. سپس کاسپاز -۸ فعال شده، کاسپازهای فرودست را شکسته که دوباره موجب آپوپتوز می‌شود. در بسیاری از انواع سلول‌ها، کاسپاز -۸ با برش پروتئین BH3-only آن را فعال می‌کند، در نتیجه آپوپتوز از مسیر درونی یا میتوکندری اتفاق می‌افتد. بنابراین مسیر میتوکندری می‌تواند برای تقویت پیام‌رسانی مسیر بیرونی به کار رود.

سلول هایی که دچار آپوپتوز می‌شوند حباب‌های غشایی، قطعه‌قطعه شدن هسته و شکستگی‌هایی در سیتوپلاسم و ساختارهای همراه غشای خود بروز می‌دهند که اجسام آپوپتوزی نام دارند. این پدیده همراه با تغییرات بیوشیمایی در غشای پلاسمایی، مانند درمعرض قرارگرفتن لیپیدهایی هم‌چون فسفاتیدیل سرین است که در حالت طبیعی در قسمت درون غشایی پلاسمایی قرار داد. گیرنده‌های موجود بر سطح سلول‌های بیگانه‌خواری این تغییرات را تشخیص داده و بدین ترتیب بیگانه‌خوارها به سرعت سلول‌های آپوپتوز شده را بلعیده و حذف می‌کنند. این کار بدون این‌که هیچ پاسخ التهابی میزبان برانگیخته شود، انجام می‌گیرد.

بهترین مدرک برای درگیری هر دو مسیر آپوپتوز در حذف لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بالغ حذف ژنتیکی هر دو مسیر در موش‌ها است که منجر به بیماری‌های خودایمن سیستمیک می‌شود. این دو مسیر مرگ ممکن است با شیوه‌های متفاوتی برای حفظ تحمل به خود عمل کنند.

- ***سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب کمک محرک‌ها شناسایی می‌کنند، Bim را فعال کرده و در نهایت دچار آپوپتوز از مسیر میتوکندریایی می‌شوند.*** در هنگام پاسخ‌های طبیعی ایمنی لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده پیام‌هایی را از TCR، کمک محرک‌ها و عوامل رشد دریافت می‌کنند. این پیام‌ها بروز پروتئین‌های ضد مرگ را از خانواده Bcl-2 (Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$) تحریک کرده و بنابراین به‌جای آپوپتوز، بقای سلول را که برای تکثیر لازم است پیش می‌برند. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد وقتی که سلول‌های T با میل پیوندی زیاد آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، آن‌ها ممکن است به‌طور مستقیم Bim را فعال کرده و مسیر میتوکندریایی آپوپتوز به راه می‌افتد. در همان زمان، به‌علت فقدان نسبی کمک محرک‌ها و عوامل رشد، اعضای خانواده ضدآپوپتوزی Bcl-2 یعنی $Bcl\text{-}X_L$ در مقادیر کم بروز می‌کنند و بنابراین فعالیت‌های Bal ،Bim و Bax از بین نمی‌رود.
- مسیر میتوکندری آپوپتوز با میانجی‌گری Bim در گزینش منفی لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر در تیموس (پیشتر گفته شد) و نیز در مرحله کاهش پاسخ‌های ایمنی پس از حذف آنتی‌ژن دخیل است (بازگشت به فصل ۹).
- ***تحریک مداوم سلول‌های T سبب بروز هم‌زمان گیرنده‌های مرگ و لیگاندهایشان شده که پس از اتصال گیرنده و لیگاند آن، مرگ آپوپتوزی آغاز می‌شود.*** در سلول‌های $CD4^+$ T، مهم‌ترین گیرنده مرگ Fas (CD95) نام دارد که لیگاند آن FasL است. Fas عضوی از خانواده گیرنده TNF بوده و FasL هومولوگ TNF می‌باشد. پس از آن که سلول‌های T به‌صورت پیوسته فعال شدند، FasL در سطح آن‌ها بروز یافته و به Fas موجود در سطح سلول‌های مجاور متصل می‌شود که در نتیجه مرگ آپوپتوزی سلول را به‌دنبال دارد. مشابه این مسیر آپوپتوزی ممکن است در حذف لنفوسیت‌های B خودواکنش‌گر رخ دهد (در ادامه توضیح داده خواهد شد). موش‌های حاصل

جهش‌های هوموزیگوت در ژن‌های رمزکننده Fas یا FasL، عوارض بارز ناشی از نقص آپوپتوز را نشان می‌دهند. این موش‌ها بیماری خودایمن سیستمیک با چندین اتوآنتی‌بادی و نفریت، مشابه با لوپوس اریتماتوز انسانی نشان می‌دهند (بازگشت به فصل ۱۹). نوعی نژاد موشی به نام lpr (برای لنفوپرولیفراسیون) سطح کمی از پروتئین Fas را تولید میکند و نژاد دیگری به نام gld (برای بیماری لنفوپرولیفرتیو منتشر) دارای نوعی جهش نقطه‌ای در FasLاست که در مسیر پیام‌رسانی آن اختلال ایجاد می‌کند. عقیده بر این است که دلیل خودایمنی ممکن است ناشی از حذف محیطی ناقص و تجمع سلول‌های B و T کمکی خودواکنشگر باشد. کودکان با بیماری مشابه به لحاظ فنوتایپی نیز شناسایی شده‌اند که دارای جهش‌هایی در ژن رمزدهنده Fas و یا ژن‌های دخیل در مرگ با میانجی‌گری Fas و در مسیر مرگ سلولی القاشده در اثر فعال‌شدن ناقص هستند. این بیماری سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS) نامیده می‌شود.

تحمل محیطی در لنفوسیت‌های $CD8^+$ T

بخش زیادی از دانش ما در مورد تحمل محیطی سلول‌های T محدود به سلول‌های $CD4^+$ T است. در حالی که سازوکارهای تحمل در سلول‌های $CD8^+$ T بالغ کم‌تر شناخته شده‌اند. این احتمال وجود دارد که اگر سلول‌های T $CD8^+$ پپتیدهای همراه با MHC نوع I را بدون کمک محرک‌ها یا ایمنی ذاتی و یا کمک سلول T شناسایی کنند، دچار آنرژی شوند. در این شرایط بدون پیام دوم برخورد می‌کنند و سازوکار آنرژی به اجبار شبیه همان چیزی است که برای سلول‌های $CD4^+$ T اتفاق می‌افتد.

گیرنده‌های مهاری مانند PD-1، فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T را سرکوب کرده و ممکن است در پایان دادن به پاسخ‌های آن‌ها با پدیده‌ای به نام خستگی، دخالت کنند (بازگشت به فصل ۱۱). سلول‌های T تنظیمی $CD25^+$ می‌توانند به‌طور مستقیم فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T را مهار کرده یا سلول‌های کمکی $CD4^+$ را که برای پاسخ‌های کامل سلول $CD8^+$ T مورد نیاز می‌باشند را سرکوب کنند. سلول‌های $CD8^+$ T که با غلظت‌های بالای آنتی‌ژن‌های خودی روبه‌رو می‌شوند نیز ممکن است دچار مرگ سلولی آپوپتوزی شوند.

عواملی که تحمل‌زا بودن آنتی‌ژن‌های خودی را مشخص می‌کنند

پژوهش در مدل‌های تجربی متنوعی نشان داده‌اند که ویژگی‌های زیادی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی تعیین می‌کنند که آیا این آنتی‌ژن‌ها سبب فعال‌سازی سلول T می‌شوند یا القای تحمل در آن (جدول ۱-۱۵). آنتی‌ژن‌های خودی دارای چندین ویژگی هستند که آن‌ها را تحمل‌زا می‌کند. این آنتی‌ژن‌ها در اعضای لنفوئید زایا که با لنفوسیت‌های نابالغ شناسایی می‌شوند، عرضه می‌گردند. در بافت‌های محیطی، آنتی‌ژن‌های خودی به مدت‌های طولانی و بدون التهاب یا ایمنی ذاتی، گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های اختصاصی را تحریک می‌کنند.

ماهیت سلول دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، یک شاخص مهم در تعیین پاسخ‌های بعدی به آن آنتی‌ژن می‌باشد.
سلول‌های دندریتیک که در اعضای لنفوئید و بافت‌های غیرلنفوئید جای گرفته‌اند ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و تحمل به خود را حفظ می‌کنند. سلول‌های دندریتیک بافتی به‌طور معمول در یک حالت استراحت (نابالغ) هستند و یا کمک محرک‌های اندک یا هیچ بروز می‌دهند. چنین APC هایی ممکن است به‌طور پیوسته آنتی‌ژن‌های خودی را بدون فراهم آوردن پیام‌های فعال‌کننده، عرضه کنند و اگر سلول‌های T این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کنند یا آنرژیک (بی‌پاسخ) می‌شوند یا به‌جای لنفوسیت‌های اجرایی یا خاطره به لنفوسیت‌های T تنظیمی تبدیل می‌شوند. در مقابل سلول‌های دندریتیک که با میکروب‌ها فعال می‌شوند، اصلی‌ترین APC ها برای آغاز پاسخ‌های سلول T می‌باشند (بازگشت به فصل ۶). هم‌چنان‌که در ادامه گفته می‌شود، عفونت‌های موضعی و التهابی ممکن است سلول‌های دندریتیک بیش‌تر در بافت‌ها را فعال کرده و منجر به افزایش بروز کمک محرک‌ها شوند که در نهایت موجب شکست تحمل و واکنش‌های خودایمن در برابر آنتی‌ژن‌های بافتی خودی شوند. ویژگی‌های سلول‌های دندریتیک که آن‌ها را تحمل‌زا می‌کند

جدول ۱-۱۵ عوامل تعیین‌کننده ایمنی‌زا بودن آنتی‌ژن‌های پروتئینی

عامل	ویژگی‌های مناسب برای تحریک پاسخ‌های ایمنی	ویژگی‌های مناسب برای تحمل
پایداری	کوتاه‌مدت (با پاسخ ایمنی حذف می‌شود)	بلندمدت
راه ورود و محل استقرار	زیرجلدی، درون جلدی، فقدان حضور در اعضای زایا	وریدی، مخاطی، حضور در اعضای زایا
حضور همیارها	آنتی‌ژن همراه با همیار، سلول‌های T کمکی تحریک می‌کند	آنتی‌ژن بدون همیار: غیرایمنی‌زا است و ایجاد تحمل می‌کند
ویژگی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن	میزان زیاد کمک محرک‌ها	میزان کم کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها

تعریف نشده‌اند اما گمان می‌رود شامل کاهش بروز کمک محرک‌ها باشد. علاقه بسیاری در دستکاری سلول‌های دندریتیک به‌عنوان یک راه برای افزایش یا مهار پاسخ‌های ایمنی با مقاصد درمانی به‌وجود آمده است.

فهم ما از سازوکارهایی که پیام‌های دریافت شده از سلول‌های T را به هنگام شناسایی آنتی‌ژن با سرنوشت آن سلول T را به گره می‌زنند، ناکامل مانده است. این مفاهیم به‌طور گسترده‌ای بر پایه روش‌های تجربی به‌دست آمده‌اند که در آن‌هاآنتی‌ژن‌ها به موش‌ها تزریق شده‌اند یا این‌که به‌صورت تراریخته در موش‌ها تولید شده و بروز می‌یابند. یکی از چالش‌های پیش رو در این زمینه، تعیین سازوکارهایی است که به کمک آن‌ها آنتی‌ژن‌های خودی گوناگونی که به‌طور طبیعی بروز می‌یابند، به‌ویژه در انسان، تحمل را القا می‌کنند.

تحمل در لنفوسیت B

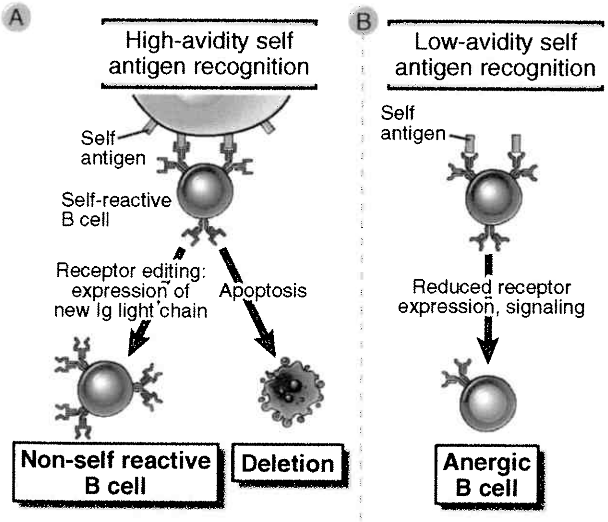
تحمل در لنفوسیت B برای حفظ بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های خودی غیروابسته به تیموس مانند پلی‌ساکاریدها و لیپیدها ضروری است. تحمل سلول B هم‌چنین نقش مهمی در جلوگیری از پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایفا می‌کند. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که چندین سازوکار هنگام برخورد سلول B با آنتی‌ژن‌های خودی در جلوگیری از بلوغ و فعال‌شدن سلول B شناخته شده‌اند.

تحمل مرکزی در سلول B

لنفوسیت‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در مغز استخوان با میل پیوندی زیاد شناسایی می‌کنند یا اختصاصیت خود را تغییر می‌دهند، یا این‌که حذف می‌شوند. سازوکارهای تحمل سلول B در مدل‌های تجربی به‌خوبی توضیح داده شده‌اند (شکل ۹-۱۵).

- ***ویرایش گیرنده***[1]. اگر سلول‌های B نابالغ آنتی‌ژن‌های خودی را که در غلظت‌های زیاد در مغز استخوان حضور دارند و به‌ویژه آنتی‌ژن‌هایی که به شکل حذف چندظرفیتی هستند (به‌طور مثال، در سطح سلول) شناسایی کنند. بسیاری از گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سطح سلول B با یکدیگر اتصال متقاطع برقرار کرده و بنابراین پیام‌های قوی به سلول‌ها منتقل می‌شود. هم‌چنان‌که در فصل ۸ بحث شد، نتیجه چنین پیام‌رسانی آن است که سلول‌های B ژن‌های RAG1 و RAG2 را دوباره فعال کرده و شروع به بازآرایی جدید VJ در زنجیره سبک کاپا (κ) ایمونوگلوبولین می‌کنند. یک قطعه V_κ در فرادست واحد $V_\kappa J_\kappa$ بازآرایی شده قبلی، به پایین‌دست J_κ حذف می‌شود. در نتیجه، اگزونه $V_\kappa J_\kappa$ بازآرایی شده قبلی در سلول B خودواکنش‌گر نابالغ حذف شده و یک زنجیره سبک جدید ایمونوگلوبولین بارز می‌شود که گیرنده سلول B با اختصاصیت جدید ایجاد می‌کند. این پدیده ویرایش گیرنده نام دارد (بازگشت به فصل ۸) و سازوکار مهمی برای حذف سلول B بالغ خودواکنش‌گر از گنجینه سلول‌های B بالغ می‌باشد. اگر بازآرایی زنجیره سبک جانشین کارآمد و مولد نباشد، بازآرایی در جایگاه ژنی

1. Receptor editting



شکل ۹-۱۵. تحمل مرکزی در سلول‌های B. سلول‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی زیاد در مغز استخوان شناسایی می‌کنند (مانند آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی در سطح سلول‌ها) یا دچار آپوپتوز می‌شوند و یا این‌که اختصاصی بودن گیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان را تغییر می‌دهند (ویرایش گیرنده) شناسایی ضعیف آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان شاید منجر به آنرژی (بی‌پاسخی‌شدن کاربردی) سلول‌های B شود.

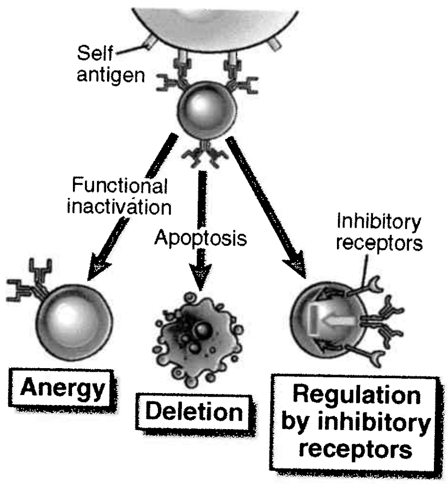
کاپا (κ) در کروموزوم دیگر پیش می‌رود و در صورتی که این بازآرایی نیز مولد نباشد، بازآرایی در جایگاه ژنی زنجیره لامبدا (λ) به‌طور فراوان دچار ویرایش گیرنده می‌شود.

- **حذف.** اگر ویرایش گیرنده با شکست روبه‌رو شود سلول‌های B نابالغ ممکن است با آپوپتوز دچار مرگ شوند. سازوکارهای حذف به‌خوبی شناسایی نشده‌اند.
- ***آنرژی یا بی‌پاسخی.*** اگر سلول‌های B در حال تکامل آنتی‌ژن‌های خودی را به‌صورت ضعیف شناسایی کند (به‌طور مثال، وقتی که آنتی‌ژن محلول است و اتصال متقاطع بین گیرنده‌ها اتفاق نمی‌افتد، یا وقتی گیرنده‌های سلول B آنتی‌ژن را با میل پیوندی کم شناسایی می‌کنند)، سلول‌ها از لحاظ کارکردی بی‌پاسخ (آنرژیک) می‌شود و از مغز استخوان با همین حالت بی‌پاسخی، خارج می‌شوند. آنرژی در نتیجه فروتنظیمی بروز گیرنده آنتی‌ژن و هم‌چنین توقف در مسیر پیام‌رسانی گیرنده آنتی‌ژن رخ می‌دهد.

تحمل محیطی در سلول B

لنفوسیت‌های B بالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی در غیاب سلول‌های T کمکی اختصاصی شناسایی می‌کنند، ممکن است از لحاظ کارکردی بی‌پاسخ شده یا با آپوپتوز دچار مرگ شوند (شکل ۱۰-۱۵). اگر سلول‌های T کمکی حذف شده یا دچار آنرژی شوند یا در صورتی که آنتی‌ژن‌های خودی، غیرپروتئینی باشند، ممکن است پیام‌های ناشی از سلول‌های T کمکی از بین بروند. از آن‌جایی که آنتی‌ژن‌های خودی به‌طور معمول پاسخ‌های ایمنی ذاتی را بر نمی‌انگیزند، سلول‌های B نیز از راه گیرنده‌های کمپلمان یا گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو، فعال نخواهند شد. بنابراین، همان‌طور که در سلول T شناسایی آنتی‌ژن بدون تحریک اضافی موجب تحمل می‌شود، این پدیده در سلول B هم رخ می‌دهد. هم‌چنین سازوکارهای تحمل محیطی، کلون‌های سلول B خودواکنش‌گر را که در نتیجه موتاسیون سوماتیک در مراکز زایا تولید شده‌اند، حذف می‌کنند.

- ***آنرژی و حذف.*** بعضی از سلول‌های B خودواکنش‌گر که به‌صورت پی‌درپی با آنتی‌ژن‌های خودی تحریک شده‌اند با فعال‌شدن بیش‌تر بی‌پاسخ می‌شوند. این سلول‌ها به سطح زیادی از عامل رشد BAFF/BLys برای بقای خود نیازمندند (بازگشت به فصل ۱۲) و نمی‌توانند به‌طور کامل و کارآمدی نیازمند هستند، رقابت کنند. در نتیجه، این سلول‌های B در مواجهه با آنتی‌ژن‌های خودی دوره زندگی کوتاهی دارند و سریع‌تر از سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی نمی‌کنند، حذف می‌شوند. سلول‌های B که با میل پیوندی زیاد به آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های



شکل ۱۰-۱۵. تحمل محیطی در سلول‌های B. سلول‌های B که با آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی برخورد می‌کنند دچار آنرژی و یا مرگ آپوپتوزی می‌شوند. در چنین شرایطی، شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی شاید سبب شود که گیرنده‌های مهاری از فعال‌شدن سلول B جلوگیری کنند.

محیطی متصل می‌شوند. هم‌چنین شاید ممکن است از مسیر میتوکندریایی دچار مرگ آپوپتوزی شوند.
میزان زیادی از جهش‌های سوماتیک ژن‌های ایمونوگلوبولین که در مراکز زایا رخ می‌دهد همراه با خطر تولید سلول‌های B خودواکنش‌گر می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). این سلول‌های B ممکن است فعالانه و در نتیجه برهم‌کنش با FasL در سطح سلول‌های T کمکی با Fas در سطح سلول‌های B فعال، حذف شوند. همین برهم‌کنش بیش‌تر به‌عنوان نوعی سازوکار برای مرگ سلول‌های T خودواکنش‌گر توضیح داده شد. شکست در مسیر تحمل محیطی سلول B می‌تواند منجر به خودایمنی شود که به‌علت جهش‌هایی در ژن‌های *Fas* و *FasL* در موش و در بیماران مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS) که پیش‌تر توضیح داده شد، می‌باشد.

- ***پیام‌رسانی با گیرنده‌های مهاری.*** سلول‌های B که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی کم شناسایی می‌کنند، ممکن است به‌علت به‌کارگیری گیرنده‌های مهاری گوناگون، از پاسخ آن‌ها جلوگیری می‌شود. کارکرد این گیرنده‌های مهاری فراهم کردن آستانه‌ای برای فعال‌شدن سلول B می‌باشد که اجازه پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه را با کمک سلول‌های T کمکی می‌دهد اما چنین اجازه‌ای را در برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی نمی‌دهد. این سازوکار تحمل محیطی با مطالعاتی که نشان دادند موش‌های دارای نقص در تیروزین فسفاتاز SHP-1 (تیروزین کیناز Lyn) و گیرنده مهار CD22 دچار خودایمنی می‌شوند، کشف شد. موتیف‌های مهاری ITIM در دم سیتوپلاسمی CD22 با Lyn فسفوریله می‌شوند و سپس این گیرنده مهاری، SHP-1 را فراخوانده و بنابراین باعث کاهش پیام‌رسانی گیرنده سلول B خواهد شد. با این وجود، این‌که چه موقع گیرنده‌های مهاری مانند CD22 به‌کار گرفته شده و چه لیگاندهایی آن‌ها را شناسایی می‌کنند، هنوز شناخته نشده است.

پیرامون سازوکارهای تحمل در لنفوسیت‌های B و T، آموخته‌های زیادی به‌دست آمده است که بیش‌تر آن‌ها با استفاده از مدل‌های حیوانی مانند موش‌های اصلاح شده از لحاظ ژنتیکی حاصل شده است. این اطلاعات در درک سازوکارهای تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی مختلف در افراد طبیعی و پاسخ به این سؤال که چرا تحمل با شکست روبه‌رو می‌شود و موجب افزایش بیماری‌های خودایمنی می‌شود، حوزه پژوهشی فعالی را به خود اختصاص داده است.

تحمل القاشده با آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه

ممکن است آنتی‌ژن‌های لیگاند به شیوه‌هایی تجویز شوند که به‌طور ترجیحی، به‌جای پاسخ‌های ایمنی، موجب القای تحمل شوند. دانستن این مطلب که تحمل چه‌طور با استفاده از آنتی‌ژن القا می‌شود، نکته کلیدی در توسعه تحمل اختصاصی آنتی‌ژن نوعی استراتژی درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک می‌باشد. در کل، آنتی‌ژن‌هایی که به‌صورت زیرپوستی یا درون پوستی همراه با همیارها تجویز می‌شوند سبب ایجاد پاسخ ایمنی

می‌شوند، در حالی که مقادیر زیاد آنتی‌ژن‌ها بدون همیار تمایل به القای تحمل دارند. دلیل احتمالی این پدیده این است که همیارها پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بروز کمک محرک‌ها را در APCها القا می‌کنند و در غیاب این پیام‌های دوم، سلول‌های T که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند دچار آنرژی یا مرگ شده و یا این‌که به سلول‌های تنظیمی تمایز می‌یابند. بسیاری از ویژگی‌های دیگر آنتی‌ژن‌ها و این‌که چه‌طور استفاده شوند نیز ممکن است بر تعادل بین پاسخ ایمنی یا تحمل تأثیرگذار باشند (بازگشت به جدول ۱-۱۵).

تجویز خوراکی آنتی‌ژن پروتئینی اغلب منجر به مهار پاسخ‌های ایمنی سلول و هومورال سیستمیک که همان آنتی‌ژن می‌شود. این پدیده تحمل خوراکی نام دارد که در فصل چهاردهم بحث می‌شد.

سازوکارهای خودایمنی

احتمال این‌که سیستم ایمنی افراد شروع به واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد آسیب بافتی کند، از زمان کشف اختصاصی بودن سیستم ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های بیگانه مطرح بود. در اوایل دهه ۱۹۰۰، پاول ارلیش واژه به نسبت ملودرام (نمایشی همراه با موسیقی و آواز که پایانی خوش دارد، مترجم) مسموم‌سازی ترسناک را برای واکنش‌های ایمنی مضر (یا سمی) بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی رقم زد. خودایمنی یکی از علل مهم بیماری در انسان است و برآورد می‌شود در آمریکا ۵-۲ درصد جمعیت را درگیر می‌کند. واژه خودایمنی به آن دسته از بیماری‌هایی گفته می‌شود که بافت‌ها را تخریب می‌کنند، حتی اگر تعیین چنین نقشی برای سیستم ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی ایجادکننده این اختلالات سخت یا ناممکن باشد. از آن‌جایی که التهاب جز غالب این اختلالات است، گاهی در گروه بیماری التهابی با میانجی‌گری ایمنی دسته‌بندی می‌شوند، که نشان می‌دهد علت آسیب شناختی خاصی ضد آنتی‌ژن‌های خودی وجود ندارد (بازگشت به فصل ۱۹).

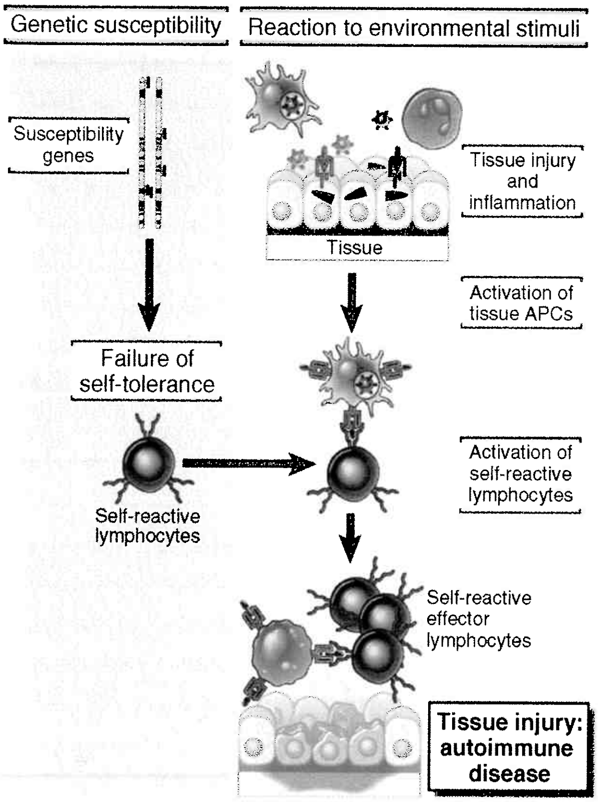
پرسش‌های اساسی در مورد خودایمنی چگونگی از دست رفتن تحمل به خود و یا فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر را مطرح می‌کنند. پاسخ دادن به این پرسش‌ها نیازمند درک علت و بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی است که امروزه چالش اصلی در ایمنی‌شناسی می‌باشد. فهم ما از خودایمنی در طی دو دهه گذشته پیشرفت زیادی نموده است که به‌طور عمده به‌علت توسعه مدل‌های حیوانی به منظور آگاهی یافتن از این بیماری‌ها، شناسایی ژن‌هایی که ممکن است فرد را مستعد خودایمنی کنند، و روش‌های پیشرفته برای آنالیز پاسخ‌های ایمنی در انسان‌ها، می‌باشد. چندین مفهوم عمومی مهم از پژوهش‌ها خودایمنی به‌دست آمده است.

عواملی که در پیشبرد خودایمنی شرکت می‌کنند عبارتند از حساسیت ژنتیکی و محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها و آسیب بافتی موضعی. ژن‌هایی که موجب حساسیت افراد به بیماری‌ها می‌شوند، ممکن است سازوکارهای تحمل به خود را بر هم زنند و عفونت یا نکروز در بافت‌ها موجب تقویت ورود لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر و فعال‌شدن این سلول‌ها می‌شود که نتیجه آن آسیب بافتی می‌باشد (شکل ۱۱-۱۵). هم‌چنین عفونت‌ها و آسیب بافتی ممکن است راهی را که با آن، آنتی‌ژن‌های خودی به سیستم ایمنی عرضه می‌شوند، تغییر دهند که منجر به شکست در تحمل به خود و فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر می‌شود. نقش‌های این عوامل در پیشبرد خودایمنی، در ادامه بحث می‌شود. دیگر عوامل مانند تغییرات در میکروبیوم میزبان و تغییرات ژنتیکی در سلول‌های ایمنی ممکن است نقش‌های مهمی در بیماری‌زایی داشته باشند اما پژوهش درباره این موضوعات هنوز در ابتدای راه خود هستند.

ویژگی‌های کلی اختلالات خودایمن

بیماری‌های خودایمن چندین ویژگی دارند که با سازوکارهای تعریف شده نهفته در پس آن‌ها، در ارتباط می‌باشد.

- ***بیماری‌های خودایمن براساس توزیع آنتی‌ژن‌های خودی که شناسایی می‌شوند، ممکن است سیستمیک یا مختص عضو باشند.*** برای مثال نوکلئوپروتئین‌های خودی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی که به‌طور معمول دربیماری‌های سیستمیک، مانند لوپوس اریتروماتوز سیستمیک (SLE) ساخته می‌شوند. در مقابل، اتوآنتی‌بادی یا پاسخ‌های سلول T بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی که دارای



شکل ۱۱-۱۵. سازوکارهای پیشنهادی خودایمنی. در این مدل پیشنهادی بیماری خودایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T مختص عضو ایجاد می‌شود، جایگاه‌های ژنتیکی مختلفی با تأثیر بر تحمل، مسئول استعداد ابتلا به خودایمنی باشند. عوامل محیطی مانند عفونت‌ها و تحریک‌های التهابی دیگر، نفوذ لنفوسیت‌ها به بافت و فعال‌شدن سلول‌های T خودواکنش‌گر را به دنبال تخریب بافتی القا می‌کنند.

توزیع بافتی محدود هستند، منجر به بیماری‌های مختص عضو مانند میاستنی گراویس، دیابت نوع I و مالتیپل اسکلرزیس (MS) می‌شوند.

- ***سازوکارهای اجرایی مختلفی مسئول آسیب بافت در بیماری‌های خودایمن مختلف می‌باشند.*** این سازوکارها شامل مجموعه‌های ایمنی، اتوآنتی‌بادی‌های در گردش و لنفوسیت‌های T خودواکنش‌گر هستند که در فصل نوزدهم بحث می‌شوند. ویژگی‌های کلینیکی و آسیب‌شناختی این بیماری‌ها به‌طور معمول با توجه به ماهیت غالب پاسخ ایمنی بیمار تعیین می‌شود.
- ***بیماری‌های خودایمنی تمایل به مزمن شدن پیشرفت و دائمی نمودن خود (self-perpetuating) دارند.*** دلیل این ویژگی‌ها، آن است که آنتی‌ژن‌های خودی که این واکنش‌ها را به راه می‌اندازند پایدار هستند و هرگاه پاسخ ایمنی آغاز می‌شود، تعداد زیادی

را سازوکارهای تقویت‌کننده نیز فعال شده که پاسخ‌ها را دائمی می‌کنند. افزون بر این، وقتی پاسخ ایمنی که بر ضد آنتی‌ژن خودی به راه افتاده و سبب تخریب بافتی شده است، به خودی خود منجر به آزادشدن و تغییراتی در آنتی‌ژن‌های خودی و فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی آن‌ها می‌شوند و بیماری را بدتر می‌کنند. این پدیده انتشار اپی‌توپ[1] نام دارد و ممکن است این‌که چرا وقتی یک بیماری خودایمن ایجاد می‌شود طولانی‌تر شده و تداوم می‌یابد را توضیح دهد.

ناهنجاری‌های ایمونولوژیک که منجر به خودایمنی می‌شوند

سه خطای اصلی در سیستم ایمنی وجود دارد که خودایمنی از ترکیب بعضی از این عوامل به‌وجود می‌آید.

1. Epitope spreading

- ***تحمل یا تنظیم ناقص. شکست در سازوکارهای تحمل به خود در سلول‌های T و B، منجر به عدم تعادل بین فعال‌شدن لنفوسیت‌ها و کنترل آن‌ها می‌شود که دلیل نهفته در بین تمام بیماری‌های خودایمن می‌باشد.*** در تمام افراد پتانسیلی برای خودایمنی وجود دارد زیرا بعضی از کلون‌های لنفوسیت‌های در حال تکامل ممکن است با اختصاصیت‌های تصادفی بر ضدآنتی‌ژن‌های خودی به وجود آیند که بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی، به آسانی در دسترس لنفوسیت‌ها قرار دارند. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی به‌طور طبیعی با فرآیندهای گزینش حفظ می‌شوند که در آن از بلوغ بعضی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی با سازوکارهای مانند غیرفعال‌شدن یا حذف این لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر، جلوگیری شده و مانع بلوغ آن‌ها می‌شوند. ممکن است از دست دادن تحمل به خود نتیجه همان لنفوسیت‌های خودواکنش‌های باشد که در طی بلوغ یا پس از بلوغشان، حذف یا غیرفعال نشده‌اند یا اینکه APC ها فعال شده باشند و بنابراین آنتی‌ژن‌های خودی را به سیستم ایمنی در یک حالت ایمونوژن عرضه کنند. مدل‌های تجربی و پژوهش‌های محدود در انسان‌ها نشان داده‌اند که هر کدام از سازوکارهای زیر ممکن است در شکست تحمل به خود، همکاری داشته باشند:
  - نقص در حذف (گزینش منفی) سلول‌های T یا B یا ویرایش گیرنده در سلول‌های B در طی بلوغ این سلول‌ها در اعضای لنفوئید زایا.
  - نقص در تعداد و کارکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی
  - آپوپتوز ناقص در لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بالغ
  - کارکرد نامناسب گیرنده‌های مهاری
- ***عرضه غیرعادی آنتی‌ژن‌های خودی.*** این ناهنجاری‌ها ممکن است شامل افزایش بروز و پایداری آنتی‌ژن‌های خودی باشد که به‌طور طبیعی پاکسازی می‌شوند یا تغییرات فضایی در ساختمان این آنتی‌ژن‌ها باشد که ناشی از تغییرات آنزیمی یا استرس سلولی و یا آسیب باشد. اگر این تغییرات به عرضه اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی که در حالت عادی وجود ندارند، منجر شود؛ ممکن است سیستم ایمنی به این اپی‌توپ‌ها تحمل نشان ندهد و بنابراین به این پاسخ‌های ضد خودی، اجازه پیشرفت دهد.
- ***التهاب یا یک پاسخ ایمنی ذاتی ابتدایی.*** هم‌چنان‌که در فصل‌های پیشین بحث نموده‌ایم، پاسخ ایمنی ذاتی یک محرک نیرومند برای فعال‌شدن بعدی لنفوسیت‌ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌باشد. عفونت‌ها یا آسیب سلولی، ممکن است واکنش‌های ایمنی ذاتی موضعی را همراه با التهاب، برانگیزند. این شرایط ممکن است با پیشبرد بیماری‌های خودایمنی و با فعال کردن APC ها همراه باشند که بر سازوکارهای تنظیمی چیره شده و موجب فعال‌شدن بیش از حد سلول T می‌گردند.

به‌تازگی به دو دلیل عمده، توجه بیش‌تری بر نقش سلول‌های T در خودایمنی متمرکز شده است. نخست، سلول‌های T کمکی تنظیم‌کننده‌های کلیدی تمام پاسخ‌های ایمنی به پروتئین‌ها می‌باشند و بیش‌تر آنتی‌ژن‌های خودی درگیر در بیماری‌های خودایمن، پروتئینی می‌باشد. دوم چندین بیماری خودایمن از لحاظ ژنتیکی با MHC (مجموعه HLA در انسان) در ارتباط می‌باشند و کار مولکول‌های MHC، عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی به سلول‌های T می‌باشد. شکست لنفوسیت‌های T در تحمل به خود ممکن است موجب بیماری‌های خودایمن گردد که در آن به‌علت واکنش‌های ایمنی سلولی، بافت دچار آسیب می‌شود. ناهنجاری‌های سلول T کمکی نیز ممکن است منجر به تولید آنتی‌بادی‌ها و خودی شده، زیرا سلول‌های T کمکی برای ساختن آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی، ضروری می‌باشند. در بخش بعدی اصول کلی بیماری‌زایی در بیماری‌های خودایمن را شرح می‌دهیم و بر ژن‌های مستعدکننده، عفونت‌ها و دیگر عواملی که با پیشبرد خودایمنی همراه می‌باشند، تأکید می‌کنیم. در فصل ۱۹ به بیماری‌زایی و ویژگی‌های بعضی از بیماری‌های خودایمن معروف اشاره خواهیم کرد.

اساس ژنتیکی خودایمنی

از نخستین مطالعات صورت گرفته در زمینه بیماری‌های خودایمن به کمک بیماران و مدل‌های تجربی، این موضوع مورد توجه بوده است که این بیماری‌ها، یک ارتباط قوی با

اجـزا ژنـتیکی دارنـد. بـه‌عنوان مـثال دیـابت نـوع یک در ۵۰-۳۵٪ دوقـلوهای تک تـخمی و ۶-۵٪ دوقـلوهای دوتخمی هم‌زمان بـروز پـیدا کـرده است. در مـورد دیگـر بیماری‌های خودایمنی نیز چنین شواهـدی مـوجود است. آنالیزهای پیوستگی در خانواده‌ها، مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) و تلاش‌هایی که در جهت تعیین توالی بـا مقیاس بزرگ صورت گـرفته‌انـد، در حـال آشکـار سـاختن اطلاعات جدیدی پیرامون ژن‌ها می‌باشند که مـمکن است آن‌ها نقش‌هایی اتفاقی در گسترش خودایمنی و اختلالات التهابی مزمن بازی کـنند. از مـیان ایـن مـطالعات، چـندین ویژگی کلی استعداد ژنتیکی روشن شده است.

بیش‌تر بیماری‌های خودایمنی مجموعه‌ای چند ژنی (پلی‌ژنیک) هستند که در آن افراد مبتلا چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی را به ارث می‌برند که در استعداد ابتلا به بیماری نقش داشته و این ژن‌هـا هـمراه بـا عوامل محیطی بـاعث ایـجاد بـیماری‌ها مـی‌شوند. برخی از این پلی‌مورفیسم‌ها با چندین بیماری خودایمن در ارتباط می‌باشند که پیشنهاد می‌کنند، ژن‌ها سبب تأثیر بـر سازوکارهای کلی تنظیم ایمنی و تحمل به خود می‌باشند. دیگر جایگاه‌های ژنی نیز شاید با بیماری خاصی در ارتباط باشند، که پیشنهاد می‌کند، ممکن است آن‌ها بر آسیب عضو یا لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر خاص تأثیر داشته باشند. هر پـلی‌مورفیسم سـهم کـوچکی در گسـترش بـیماری‌های خودایمنی خاص دارد و نیز با فراوانی کمتری نسبت به افراد بیمار، در افراد سالم یافت می‌شوند. گـمان مـی‌رود کـه در بیماران دچار خودایمنی چندین پلی‌مورفیسم وجود دارد که همگی با هم به ارث رسیده و در گسترش بیماری کارآمدند. در فهم چگونگی فعل و انفعالی چندین ژن با یکدیگر و یا در همراهی با عوامل محیطی از چالش‌های کنونی در ایـن زمینه است. شناخته‌شده‌ترین ژن‌های مرتبط با بیماری‌های خودایمن و نیز درک امروزه ما از این‌که چگونه ممکن است این ژن‌ها با از دست رفتن تحمل همکاری داشته باشند، در این قسمت مورد بحث قرار می‌گیرند.

همراهی آلل‌های MHC با خودایمنی

از میان همه ژن‌هایی که با خودایمنی ارتباط دارند، قوی‌ترین ارتباط مربوط به ژن‌های MHC می‌باشد. در حقیقت، در بسیاری از بیماری‌های خودایمن مانند دیـابت نوع یک، حدود ۳۰-۲۰ ژن مـرتبط بـا بـیماری مشـخص شده‌اند. در بیش‌تر این بیماری‌ها جـایگاه HLA بـه‌تنهایی حدود نصف یا حتی بیش‌تر از نیمی از سهم استعداد ابتلا را از لحاظ ژنتیکی به خود اختصاص داده است. تعیین HLA (HLA typing) در گروه زیادی از بیماران خـودایـمنی بـا بیماری‌های مختلف نشـان مـی‌دهد کـه فـراوانـی بـرخـی آلل‌های HLA در بیماران بیش‌تر از فـراوانـی کـلی جـامعه است. از چـنین پـژوهش‌هایی مـی‌توان نسـبت شـانس (odd ratio) ابتلا را در گسترش بیماری برای بیمارانی کـه آلل‌های مـختلف HLA را بـه ارث مـی‌برند حسـاب کـرد (اغلب به‌عنوان خطر نسـبی نـام بـرده مـی‌شود) (جـدول ۱۵-۲). قوی‌ترین ارتباطات ایـن چـنین بـین اسـپوندیلت آنکیلوزان که نوعی بیماری التهابی و خـودایـمنی مـفاصل مـهره‌ای است و آلل B27 از HLA نـوع یک وجـود دارد. افرادی که دارای HLA-B27 هستند، در مقایسه با افراد فاقد این آلل، بیش‌تر از ۱۰۰ برابر احتمال ابتلا به اسپوندیلیت را دارنـد. سـازوکار ایـن بـیماران و یـا اسـاس ارتـباط آن بـا HLA-B27 شناخته شده نیست. امروزه به ارتباط آلل‌های HLA-DR و HLA-DQ کـــلاس دو بـــا بـــیماری‌های خودایمنی توجه زیادی شده است. دلیل عمده آن است که مـولکول‌های MHC کـلاس II در گـزینش و فـعال کـردن سلول‌های $CD4^+$ T و سلول‌های تنظیمی $CD4^+$ T کـه هر دو نوع پـاسخ ایـمنی هـومورال و سـلولی را در مـقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی تنظیم می‌کنند، دخیل هستند.

چندین نوع از همراهی آلل‌های HLA بـا بـیماری‌های خودایمنی مورد توجه‌اند.

- ارتباط HLA و بیماری می‌تواند با تعیین سـرولوژیک جایگاه HLA تعیین شود اما احتمال دارد کـه ارتـباط واقعی با آلل‌های دیگری غیر از HLA باشد که بـا آلل تـعیین شـده پـیوستگی داشـته و هـمراه آن بـه ارث می‌رسند. برای نمونه افـرادی کـه یک آلل HLA-DR خاص دارنـد (بـه فـرض، HLA-DR1) مـمکن است شانس بیش‌تری برای به اثر بردن یک آلل HLA-DQ خاص داشته باشد (به فرض، DQ2). نسبت به شانس این‌که این آلل‌ها به‌طور جداگانه و تصادفی (برای نمونه در تعادل) در جمعیت به ارث برسند. چـنین تـوارثـی

جدول ۲-۱۵ آلل‌های HLA مرتبط با بیماری‌های خودایمن

بیماری	آلل HLA [۱]	خطر نسبی
روماتوئید آرتریت	*DRB1* آلل *1SE* [۳]	۴
(آنتی‌بادی مثبت)[۲] Anti-CCP	*DRB2* آلل‌های *2SE*	۱۲
دیابت نوع ۱	*DRB1*0301-DQA1*0501 DQB1*0201* haplotype	۴
	*DRB1*0401-DQA1*0301 DQB1*0302* haplotype	۸
	*DRB1*0301/0401* heterozygotes	۳۵
مولتیپل اسکلروزیس	*DRB1*1501*	۳
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	*DRB1*0301*	۲
	*DRB1*1501*	۱/۳
اسپوندیلیت انکیلوزان	*B*27* (به‌طور عمده *B*2705* و *B*2702*)	۲۰۰-۱۰۰
بیماری سلیاک	*DQA1*0501-DQB1*0201* haplotype	۷

۱. برآورد میزان خطر ابتلا به بیماری در افرادی که آلل‌های HLA خاصی را به ارث برده‌اند را نشان می‌دهد. داده‌ها از جمعیت اروپایی به‌دست آمده است.
۲. Anti-CCP Ab، آنتی‌بادی‌هایی که به‌طور مستقیم بر ضد پپتیدهای سیترولینه گردشی تولید می‌شوند. داده‌ها از بیمارانی که این آنتی‌بادی رادر سرم خود داشتند فراهم شده است.
۳. SE به اپی‌توپ‌های مشترک بر می‌گردد زیرا آلل‌های مستعدکننده با منطقه از پروتئین DRB1 مشابه‌اند (دکتر فرناندو، دانشکده Imperical، لندن).

نمونه‌ای از پیوستگی غیرمتعادل است. ممکن است یک بیماری یافت شود که پس از تعیین HLA، به نظر با DR1 در ارتباط باشد، اما در حقیقت این امکان نیز وجود دارد که یک ارتباط اتفاقی با DQ2 وجود داشته باشد که با هم به ارث می‌رسند. این نکته بر مفهوم هاپلوتایپ‌های گسترده HLA تأکید می‌کند که به مجموعه‌ای از ژن‌های پیوسته هر دو ژن‌های HLA کلاسیک دو ژن‌های غیر HLA اشاره می‌کند که تمایل دارند به‌صورت مجموعه‌ای واحد به ارث برسند.

- در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی ژن مرتبط با بیماری اسید آمینه‌هایی را رمز می‌کنند که مربوط به شکاف اتصال پپتید در مولکول‌های MHC است. این مشاهده، شگفت‌آور نیست، زیرا قسمت‌های پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC در درون و کناره شکاف قرار گرفته‌اند و ساختار شکاف، تعیین‌کننده کلیدی هر دو کارکرد مولکول‌های MHC، یعنی عرضه آنتی‌ژن و شناسایی با سلول T می‌باشد (بازگشت به فصل ۶).
- توالی‌های HLA مرتبط با بیماری در افراد سالم هم یافت می‌شوند. در حقیقت، اگر همه افراد دارای HLA خاص مرتبط با بیماری تحت نظر قرار بگیرند. بیش‌تر آن‌ها هرگز دچار بیماری نمی‌شوند. بنابراین، بروز یک HLA خاص به تنهایی نمی‌تواند علت بیماری خودایمنی باشد، اما با همراهی آن با چندین عامل دیگر ممکن است، با خودایمنی در ارتباط باشد.

سازوکارهایی که در پس ارتباط آلل‌های خاصی از HLA با بیماری‌های خودایمنی مختلف هستند، هنوز مشخص نشده‌اند. مولکول MHC مرتبط با هر بیماری ممکن است که پپتید خودی خاصی را عرضه کرده و سلول‌های T بیماری‌زا را فعال کند، چنین حالتی در برخی موارد اثبات شده است. وقتی که آللی خاص دارای نقش محافظت‌کننده باشد (یعنی ارتباط منفی با بیماری دارد)، این آلل می‌تواند گزینش منفی برخی سلول‌های T بیماری‌زای در حال تکامل را القا کند یا تکامل سلول‌های T تنظیمی را تقویت می‌کند.

پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های غیر HLA مرتبط با خودایمنی

آنالیزهای پیوستگی بیماری‌های خودایمن، تعداد اندکی از ژن‌های همراه با بیماری و نواحی کروموزومی بسیاری را مشخص نمود که در آن‌ها به ارتباط ژن‌ها مشکوک می‌باشیم اما ارتباط قطعی آن‌ها اثبات نشده است. تکنیک مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) به شناسایی

پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی (واریانت‌ها) چندین ژن که مورد قبول همگان قرار گرفت، منجر شد که ارتباط آن با بیماری‌های خودایمن را نشان می‌داد و این امر با تلاش‌هایی که در تعیین توالی ژنوم صورت گرفته، توسعه بسیار زیادی یافته است (جدول ۳-۱۵). پیش از بحث پیرامون ژن‌هایی که تابه‌حال ارتباط واضح آن‌ها مورد تأیید قرار گرفته است، مهم است که بعضی از ویژگی‌های کلی این ژن‌ها را به‌طور خلاصه بیان کنیم.

- احتمال دارد چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی در ترکیب با هم به ارث رسیده، با عوامل محیطی برهم‌کنش داده و موجب القای ناهنجاری‌های ایمونولوژیک شوند که به خودایمنی منجر شود. اگرچه نمونه‌هایی از واریانت‌های نادر ژنی وجود دارند که ارتباط فرد با بعضی از بیماریهای خاص را بسیار بیش‌تر می‌کنند.
- بسیاری از پلی‌مورفیسم‌هایی که مرتبط با بیماری‌های خودایمنی هستند. در ژن‌هایی به‌وجود می‌آیند که تکامل و تنظیم پاسخ‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اگرچه این نتیجه به نظر قابل پیش‌بینی می‌باشد اما استفاده از رویکردهایی که ژن‌های مرتبط با این بیماری‌ها را شناسایی می‌کنند، باید افزایش یابند.
- پلی‌مورفیسم‌های مختلفی ممکن است از پیشرفت بیماری یا افزایش شیوع آن جلوگیری کنند. روش‌های به‌کار رفته در GWAS هر دو نوع ارتباط را آشکار ساخته‌اند.
- پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری‌ها اغلب در نواحی غیررمزدهنده ژنی واقع شده‌اند، این امر پیشنهاد می‌کند که ممکن است بسیاری از پلی‌مورفیسم‌ها بروز پروتئین‌های رمزشده را تحت تأثیر بگذارند.

برخی از ژن‌های مرتبط با بیماری‌های خودایمنی انسان که با آنالیز پیوستگی، GWAS و تعیین توالی کل ژنوم، شناسایی شده‌اند، به‌طور مختصر توضیح داده می‌شوند.

- ***PTPN22***. یک واریانت پروتئین تیروزین فسفاتاز PTPN22 است که در آن آرژنین موقعیت ۶۲۰ با یک تریپتوفان جایگزین می‌شود. این ژن با بیماری‌های آرتریت روماتوئید، دیابت نوع I، التهاب تیروئید خودایمن و بیماری‌های خودایمنی دیگری مرتبط می‌باشد. واریانت مرتبط با بیماری سبب مجموعه‌ای از تغییرات پیام‌رسانی در چندین جمعیت سلول‌های ایمنی می‌گردد. این‌که چگونه این تغییرات به خودایمنی منجر می‌شوند، به‌طور دقیق شناخته نشده است.
- ***NOD2***. پلی‌مورفیسم در این ژن با بیماری کرون (نوعی بیماری التهابی روده) مرتبط هستند. NOD2 حس‌گر سیتوپلاسمی پپتیدوگلیکان دیواره باکتری است (بازگشت به فصل ۴) و در چندین نوع سلول مانند سلول‌های اپی‌تلیال روده بروز می‌یابد. به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری سبب کاهش کارکرد NOD2 شده که نمی‌تواند دفاع کارآمدی بر ضد میکروب‌های روده‌ای داشته باشد. در نتیجه، این میکروب‌ها می‌توانند وارد اپی‌تلیوم روده شوند و واکنش التهابی مزمن در دیواره روده را راه‌اندازی کنند که نشانه مهم بیماری التهابی روده است (بازگشت به فصل ۱۴).
- ***انسولین***. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن انسولی که تعداد متغیری از توالی‌های تکراری را رمز می‌کند با دیابت نوع I در ارتباط می‌باشند. این پلی‌مورفیسم‌ها ممکن است بروز انسولین را در تیموس تحت تأثیر قرار دهند. گمان می‌رود که اگر پروتئین انسولین به‌علت پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی به میزان کم در تیموس بروز کند ممکن است سلول‌های T در حال تکامل و اختصاصی برای انسولین گزینش منفی نشوند. این سلول‌ها در گنجینه ایمنی بالغ زنده مانده و توانایی حمله به جزایر β سازنده انسولین را به‌دست آورده و موجب دیابت می‌شوند.
- ***CD25***. پلی‌مورفیسم‌هایی که بروز یا کارکرد CD25، زنجیره α گیرنده IL-2 را تحت تأثیر قرار می‌دهد با مولتیپل اسکلروز (MS)، دیابت نوع I و دیگر بیماری‌های خودایمن در ارتباط می‌باشند. این تغییرات در CD25، ممکن است ایجاد یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی را تحت تأثیر بگذارد. اگرچه هنوز مدرکی قطعی برای ارتباط اتفاقی بین ناهنجاری CD25، نقایص سلول T تنظیمی و بیماری‌های خودایمن در دست نیست.

جدول ۳-۱۵ ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی غیر HLA برگزیده با بیماری‌های خودایمن

ژن موردنظر	کارکرد	بیماری
ژن‌های مسئول در تنظیم ایمنی		
PTPN2	پروتئین تیروزن فسفاتاز، نقش در پیام‌رسانی گیرنده‌های سلول T و B	RA,T1D, IBD
CD2/CD58	کمک محرک‌های سلول T	MS,RA
IL-23R	جزئی از گیرنده IL-23 نقش در تولید و حفظ سلول‌های T_H17	IBD,PS, AS
IL-10	کاهش بیان کمک محرک‌ها مولکول‌های MHC، IL-12 در سلول‌های دندریتیک و مهار پاسخ‌های T_H1	IBD,SLE, T1D
CTLA4	گیرنده مهاری سلول‌های T، مولکول اجرایی سلول‌های T تنظیمی	T1D,RA
IL-2/IL-21	عامل رشد و تمایز سلول‌های T، IL-2 مهم در حفظ کارکرد سلول‌های Treg	IBD,CeD, RA,T1D, MS
IL-12B	زیرواحد P40 از IL-12 (سایتوکاین محرک T_H1) و IL-23 (سایتوکاین محرک T_H17)	IBD,PS
BLK	تیروزین کیناز لنفوسیت B، مهم در فعال‌شدن سلول B	SLE,RA
IL-2RA	زنجیره α گیرنده IL-2 (CD25)، مهم در فعال‌شدن سلول و حفظ سلول‌های T تنظیمی	MS,T1D
ژن‌های مسئول در پاسخ به میکروب‌ها		
NOD2	حس‌گر سیتوپلاسمی باکتری‌ها	IBD
ATG16	اتوفاژی (تخریب میکروب‌ها، حفظ یکپارچگی سلول اپی‌تلیال)	IBD
IRF5,IFIH1	پاسخ‌های اینترفرون نوع I به ویروس‌ها	SLE

AS: اسپوندیلیت انکیلوزان، CeD: بیماری سیلیاک، IBD: بیماری التهابی روده، MS: مولتیپل اسکلروزیس، PS: پسوریازیس، RA: آرتریت روماتوئید، SLE: لوپوس اریتماتوز سیستمیک، T1D: دیابت نوع ۱

- ***گیرنده IL-23 (IL-23R)***. بعضی پلی‌مورفیسم‌ها در ژن IL-23R با افزایش استعداد به بیماری التهابی روده و بیماری پوستی پسوریازیس دارد. در حالی که دیگر پلی‌مورفیسم‌ها در مقابل گسترش این بیماری‌ها، نقش محافظتی دارند. IL-23 یکی از سایتوکاین‌های درگیر در تکامل سلول‌های T_H17 می‌باشد که واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰).
- ***ATG16L1***. یک پلی‌مورفیسم در این ژن که موجب کاهش کارکرد آن می‌شود، ترئونین را در موقعیت ۳۰۰ با یک آلانین جایگزین می‌کند که با بیماری التهابی روده در ارتباط می‌باشد. GTG16L1 یکی از اعضای خانواده پروتئین‌های درگیر در اتوفاژی است، یک پاسخ سلولی به عفونت، محرومیت از مواد غذایی و دیگر شکل‌های استرس، که در این فرآیند، سلول استرس دیده اندامک‌های درونی خود را برای تأمین پیش‌ماده برای تولید انرژی و متابولیسم می‌خورد یا یک سلول آلوده میکروب‌های درون سلولی را گرفته و آن‌ها را به هدفی برای لیزوزوم‌ها تبدیل می‌کد. اتوفاژی ممکن است نقش در حفظ یکپارچگی سلول‌های اپی‌تلیال روده یا تخریب میکروب‌هایی که به سیتوپلاسم راه یافته‌اند، داشته باشد. اما این‌که چه‌طور پلی مورفیسم‌های ATG16L1 مرتبط با بیماری التهابی روده است، مشخص نیست.

اگرچه تاکنون همراهی‌های ژنتیکی بسیاری با بیماری‌های خودایمن، گزارش شده‌اند اما چالش پیش رو آن است که این پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی را با بیماری‌زایی این بیماری‌ها، ارتباط دهیم. هم‌چنین امکان دارد که تغییرات اپی‌ژنتیک بیان ژن را تنظیم کرده و بنابراین در شروع بیماری همکاری داشته باشند؛ این امکان هنوز به اثبات نرسیده است.

ناهنجاری‌های تک ژنی (مندلی) وراثتی که سبب خود ایمنی می‌شوند

پژوهش‌ها در مدل‌های موشی و بیماران نشان داده‌اند که چندین ژن به‌طور قوی بر حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی تأثیر دارند (جدول ۴-۱۵).

جدول ۴-۱۵ نمونه‌هایی از جهش‌های تک ژنی که منجر به بیماری خودایمنی می‌شوند

ژن	فنوتیپ موش جهش‌یافته با حذف ژن شده	سازوکار شکست تحمل	بیماری انسانی؟
AIRE	تخریب اعضای درون ریز با آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌ها	شکست تحمل مرکزی	سندرم پلی‌اندکرین خودایمن (APS)
C4	SLE	نقص در پاک‌سازی کمپلکس‌های ایمنی، ناتوانی در تحمل سلول B	SLE
CTLA-4	لنفوپرولیفراسیون، ارتشاح سلول‌های T به چند اندام به‌ویژه در قلب، ظرف ۴-۳ هفته کشنده می‌باشد.	شکست آنرژی به سلول‌های $CD4^+$ T، نقص در کارکرد سلول‌ها T تنظیمی	پلی مورفیسم‌های CTLA-4 با چندینبیماری خودایمن ارتباط دارند
Fas/FasL	آنتی DNA و دیگر اتوآنتی‌بادی‌ها، نفریت، کمپلکس ایمنی، آرتریت، لنفوپرولیفراسیون	نقص در حذف سلول‌های $CD4^+$ T آنرژیک خودواکنش‌گر، حذف کاهش یافته سلول‌های T بالغ	سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS)
FoxP3	ارتشاح لنفوسیتی به اعضای مختلف، ضعیف‌شدن و تخریب	نقص کارکردی در سلول‌های T تنظیمی	IPEX
IL-2, IL-2Rα/β	بیماری التهابی روده، اتوآنتی‌بادی‌ها ضد اریتروسیت و ضد DNA	نقص در تکامل، بقا و سلول‌های T تنظیمی	ناشناخته
SHP-1	اتوآنتی‌بادی‌های چندگانه	شکست در تنظیم منفی سلول‌ها B	ناشناخته

AIRE= ژن تنظیم‌کننده خودایمنی؛ IL-2= اینترلوکین 2، IPEX= اختلال ایمنی پلی‌اندوکرینوپاتی، انتروپاتی، سندرم وابسته به X؛ SHP-1= فسفاتاز ادراری SH2؛ SLE= لوپوس اریتماتوز سیستمیک؛

برخلاف پلی‌مورفیسم‌های پیچیده که پیش‌تر گفته شد، این نقایص تک ژنی مثال‌هایی از اختلالات مندلی هستند که در آن‌ها جهش نادر است اما نفوذ زیادی دارد. بنابراین بیش‌تر افراد حامل این جهش‌ها مبتلا می‌شوند. تعداد زیادی از این ژن‌ها را بیش‌تر در همین فصل در قسمتی که در مورد سازوکارهای تحمل به خود بحث می‌شد، بیان کردیم. اگرچه این ژن‌ها همراه با بیماری‌های خودایمنی نادر هستند، شناخت آن‌ها اطلاعات ارزشمندی را در مورد اهمیت مسیرهای مولکولی مختلف در تحمل فراهم می‌کند. این ژن‌ها مربوط به سازوکارهای تحمل مرکزی (AIRE)، تولید سلول‌های T تنظیمی (IL-2، IL-2R و FoxP3) آنرژی و کارکرد سلول‌های T تنظیمی (CTLA-4) و حذف محیطی سلول‌های B و T (Fas و FasL) هستند. در این قسمت دوژن دیگر که همراه با بیماری خودایمنی در انسان هستند، بیان می‌گردد.

- ***ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های کمپلمان.*** نقایص ژنتیکی چندین پروتئین کمپلمان مانند C1q، C2 و C4 (بازگشت به فصل ۱۳). همراه با بیماری خودایمنی مشابه لوپوس گزارش شده‌اند. سازوکار احتمالی درگیر در این بیماری این است که فعال‌شدن کمپلمان سبب تقویت پاک‌سازی کمپلکس‌های ایمنی در گردش و اجسام آپوپتوزشده و در غیاب اجزای کمپلمان این مجموعه در خون و در بافت‌های رسوب کرده، تجمع یافته و آنتی‌ژن‌های حاصل از سلول‌های مرده پایدار می‌شوند.
- ***FcγRIIB***. یک پلی‌مورفیسم که یک ایزولوسین به ترئونین را در دمین غشاگذر این گیرنده Fc مهاری، تغییر می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۲) پیام‌رسانی مهاری را از بین برده و با بیماری SLE در انسان، مرتبط می‌باشد. حذف ژنتیکی این گیرنده در موش‌ها ایجاد نوعی بیماری خودایمنی مشابه لوپوس می‌کند. سازوکار احتمالی این بیماری شکست در کنترل مهار فیدبکی سلول‌های B با میانجی‌گری آنتی‌بادی می‌باشد.

نقش عفونت‌ها در خودایمنی

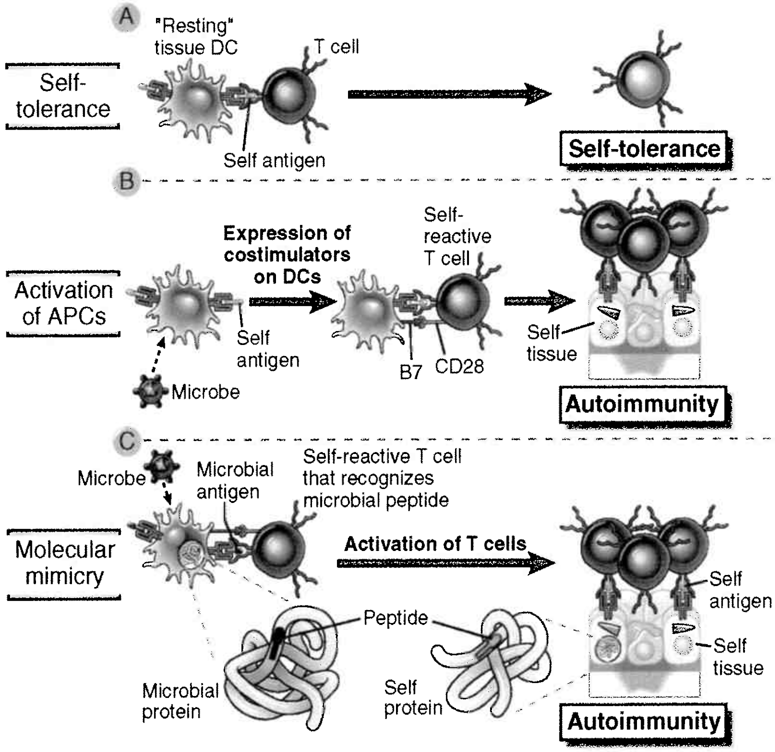
عفونت‌های ویروسی و باکتریایی نیز ممکن است موجب گسترش بیماری‌های خودایمنی شوند. در بیماران و نیز برخی مدل‌های حیوانی، شروع بیماری خودایمنی اغلب همراه یا به دنبال عفونت‌ها می‌باشد. در بیش‌تر این موارد، میکروارگانیسم عفونی در ضایعه وجود ندارد و حتی در طول پیشرفت خودایمنی درفرد قابل ردیابی نیستند. بنابراین، ضایعات خودایمنی فقط نتیجه عامل عفونی نبوده بلکه ممکن است ناشی از پاسخ‌های ایمنی میزبان باشد که در پاسخ به میکروب‌ها آغاز یا تنظیم نامناسب شده‌اند.

عفونت‌ها ممکن است با دو سازوکار اصلی پیشرفت بیماری‌های خودایمنی را تقویت کنند (شکل ۱۲-۱۵).

- عفونت‌ها در برخی بافت‌های خاص می‌توانند سبب القای پاسخ‌های ایمنی ذاتی شدند که به دنبال آن لکوسیت‌ها به بافت فراخوانده می‌شوند و سبب فعال‌شدن APC های بافتی خواهند شد. این APC ها شروع به بروز کمک نموده و سایتوکاین‌های فعال‌کننده سلول T را ترشح می‌کنند، در نتیجه موجب شکسته‌شدن تحمل سلول T می‌شوند. بنابراین عفونت سبب فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود که این سلول‌ها نیز برای عامل عفونی اختصاصی نیستند. این نوع از پاسخ را فعال‌شدن جانبی[1] گویند. اهمیت بروز نابه‌جای محرک‌های کمکی از روی شواهد و مدارک تجربی اثبات شده است به‌طوری که ایمن کردن موش با آنتی‌ژن‌های خودی به همراه همیارهای قوی (که الگوی میکروب‌ها را تقلید می‌کنند) سبب شکسته شدن تحمل به خود و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی می‌شود. در مدل‌های تجربی دیگر، آنتی‌ژن‌های ویروسی که در بافت‌هایی مانند سلول‌های جزایر β بروز می‌کنند سبب القای تحمل در سلول T می‌شوند. اما عفونت سیستمیک موش‌ها با ویروس، منجر به شکست تحمل و تخریب خودایمنی سلول‌های سازنده انسولین می‌گردد.
میکروب‌ها هم‌چنین ممکن است با گیرنده‌های شبه Toll (TLR) موجود در سطح سلول‌های دندریتیک واکنش داده، منجر به تولید سایتوکاین‌های فعال‌کننده لنفوسیتی شده و نیز با تحریک تولید اتوآنتی‌بادی سبب ایجاد سلول‌های B خودواکنش‌گر شوند. نقش پیام‌رسانی TLR در مدل‌های موشی SLE به‌عنوان نوعی بیماری خودایمنی اثبات شده است.
- ممکن است میکروب‌های عفونی دارای آنتی‌ژن‌هایی باشند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع دهند، بنابراین پاسخ ایمنی بر ضد میکروب‌ها سبب واکنش ضد آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. این پدیده تقلید مولکولی[2] نامیده می‌شود زیرا آنتی‌ژن‌های میکروبی دارای واکنش متقاطع با آنتی‌ژن‌های خودی یا تقلیدکننده از آن‌ها هستند. نمونه ایمنی‌شناختی از واکنش متقاطع بین میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های خودی شبه روماتیسمی است. این بیماری پس از عفونت استرپتوکوکی و به علت آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک که با پروتئین‌های میوکارد قلب واکنش متقاطع دارند به وجود می‌آید. این آنتی‌بادی‌ها در قلب رسوب‌یافته و موجب التهاب میوکارد (myocarditis) می‌شوند. توالی‌یابی مولکول، توالی‌های کوتاه فراوانی را با هومولوژی زیاد بین پروتئین‌های میوکارد قلب و استرپتوکوک نشان داده است. اگرچه اهمیت هومولوژی‌های محدود بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی در بیماری‌های خودایمنی شایع، هنوز اثبات نشده است.

برخی عفونت‌ها ممکن است از پیشرفت خودایمنی جلوگیری کنند. پژوهش‌های اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که کاهش عفونت‌ها سبب افزایش شیوع دیابت نوع I و مولتیپل اسکلروزیس (MS) می‌شود و پژوهش‌های تجربی نشان می‌دهند که بیماری موش‌های NOD (مدل موشی دیابت نوع یک)، در صورتی که موش دچار عفونت باشند، به‌شدت به تأخیر می‌افتد. این موضوع که عفونت‌ها از یک سو می‌توانند خودایمنی را تحریک کنند و از سوی دیگر از بیماری‌های خودایمنی جلوگیری کنند، متناقض به نظر می‌رسد. این‌که عفونت‌ها چگونه می‌توانند بروز بیماری‌های خودایمن را کاهش دهند، ناشناخته است.

1. Bystander activation 2. Molecular mimicry



شکل ۱۲-۱۵. نقش عفونت‌ها در پیشرفت خودایمنی. A. به‌طور طبیعی، برخورد سلول T بالغ خودواکنش‌گر با آنتی‌ژن خودی که APC بافتی در حال استراحت و دارای نقص در کمک محرک‌ها عرضه می‌شود، منجر به آنرژی شده است (سازوکارهای احتمالی دیگر تحمل به خود نشان داده نشده است). B. میکروب‌ها ممکن است APC را برای بروز کمک محرک‌ها فعال کنند و وقتی که APC آنتی‌ژن‌های خودی را عرضه کند، سلول‌های T خودواکنش‌گر به‌جای این‌که دچار تحمل شوند، فعال می‌شوند. C. احتمال دارد برخی آنتی‌ژن‌های میکروبی با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع داشته باشند (تقلید مولکولی). بنابراین پاسخ‌های ایمنی که با میکروب‌ها آغاز شده‌اند، سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی را نیز فعال می‌کنند.

میکروب‌های (میکروبیوم) روده‌ای و جلدی، ممکن است گسترش بیماری‌های خودایمن را تحت تأثیر قرار دهد. هم‌چنان‌که در فصل چهارده بحث کردیم، با توجه به ایده‌ای که طرفداران بسیاری دارد، میکروب‌های همسفره درون بدن انسان‌ها کلونیزه شده و آثار چشمگیری بر بلوغ و فعال شدن سیستم ایمنی دارند. شگفت‌آور نیست که تغییر در میکروبیوم نیز بروز و شدت بیماری‌های خودایمن را در مدل‌های تجربی، تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگرچه با این ایده چگونه بتوان درمانی برای خودایمنی ایجاد کرد، به یک موضوع جذاب تبدیل شده است.

دیگر عوامل درگیر در خودایمنی

پیشرفت خودایمنی، افزون بر ژن‌های مستعدکننده و عفونت‌ها به وجود عوامل دیگری نیز وابسته است.

- ***تغییرات آناتومیک در بافت‌ها در اثر التهاب (احتمال دارد ثانویه به عفونت‌ها باشد)، آسیب ایسکمیک یا ضربه***، ممکن است منجر به بروز آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی شوند که در حالت طبیعی از تیررس سیستم ایمنی پنهان هستند. چنین آنتی‌ژن‌های پنهانی، می‌توانند با لنفوسیت‌های صلاحیت‌دار ایمنی واکنش داده و سبب پاسخ ایمنی

اختصاصی شوند. نمونه‌هایی از آنتی‌ژن‌هایی که از لحاظ آناتومی پنهان هستند، پروتئین‌های درون چشمی و اسپرم می‌باشند تصور می‌شود که یووئیت و اورکیت در نتیجه پاسخ‌های ایمنی ایجادشده بر ضد آن‌دسته از آنتی‌ژن‌های خودی هستند که به‌علت ضربه (تروما) از جایگاه طبیعی خود آزاد شده‌اند.

- ***تأثیرات هورمونی نقشی در بعضی بیماری‌های خودایمنی دارند.*** تعداد زیادی از بیماری‌های خودایمنی شیوع بیش‌تری در زنان نسبت به مردان دارند. به‌طور مثال، فراوانی SLE در زنان حدود ۱۰ برابر بیش‌تر از مردان است. بیماری مشابه لوپوس در موش‌های F_1 که حاصل آمیزش نژادهای (NZB×NZW) هستند نیز فقط در ماده‌ها پیشرفت می‌کند در حالی که با آندروژن درمانی به تأخیر می‌افتد. اما آیا این پیش غالبیت زنان (ماده‌ها) ناشی از تأثیر هورمون‌های جنسی است یا دیگر عوامل مربوط به جنس، هنوز مشخص نیست.

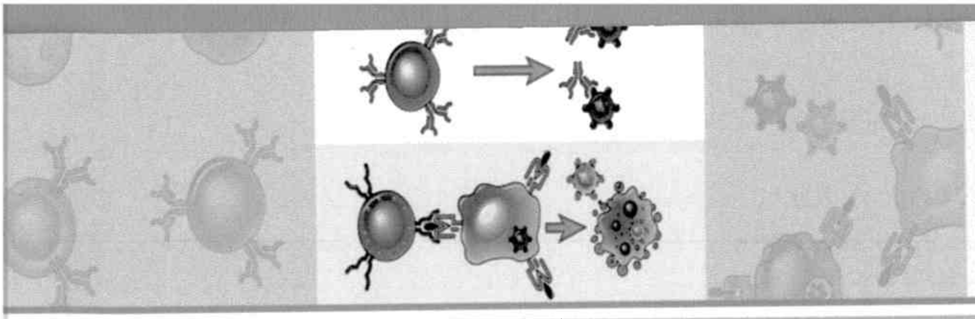
در ایمنی‌شناسی، بیماری‌های خودایمنی به‌عنوان چالش‌برانگیزترین مشکلات علمی و بالینی به‌شمار می‌آیند. دانش کنونی ما از درک سازوکارهای بیماری‌زایی، ناتوان مانده است؛ بنابراین نظریه‌ها و فرضیه‌ها هم‌چنان بر حقایق می‌چربند. امید است که به‌کارگیری تکنیک‌های پیشرفته جدید و فهم ما از تحمل به خود که به سرعت رو به رشد است، به پاسخ‌های روشن‌تر و دقیق‌تری برای معماهای خودایمنی منجر شوند.

چکیده

- تحمل ایمونولوژیک نوعی بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که در نتیجه برخورد لنفوسیت‌های اختصاصی باآن آنتی‌ژن القا می‌شود. تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی نوعی ویژگی اساسی سیستم ایمنی طبیعی محسوب می‌شود و شکست این تحمل منجر به بیماری‌های خودایمن خواهد شد. آنتی‌ژن‌ها ممکن است از مسیرهای تجویز شوند که به‌جای ایجاد پاسخ ایمنی، تحمل را القا کنند. این موضوع برای پیشگیری و درمان رد پیوند، بیماری‌های خودایمنی و آلرژی مهم می‌باشد.
- تحمل مرکزی در اعضای لنفوئید زایا (تیموس و مغز استخوان) در مرحله‌ای که لنفوسیت‌های نابالغ با آنتی‌ژن‌های خودی موجود در این اعضا مواجه می‌شوند، القا می‌گردد. تحمل محیطی زمانی اتفاق می‌افتد که لنفوسیت‌های بالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را در شرایط خاص در بافت‌های محیطی شناسایی کنند.
- در لنفوسیت‌های T، تحمل مرکزی (گزینش منفی) زمانی که تیموسیت‌های نابالغ با میل پیوندی زیاد آنتی‌ژن‌های خودی، را در تیموس شناسایی می‌کنند، اتفاق می‌افتد. برخی از سلول‌های T نابالغ به‌دنبال این برخورد در تیموس از بین رفته و برخی نیز تبدیل به سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ می‌شوند که نقش مهمی در کنترل پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی بازی می‌کنند.
- چندین سازوکار برای تحمل محیطی در سلول‌های T بالغ وجود دارد. در سلول‌های $CD4^+$ T، آنرژی به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن بدون کمک محرک‌های کافی یا با به‌کارگیری گیرنده‌های مهاری مانند CTLA-4 و PD-1 به‌وجود می‌آید. سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های ایمنی را با چندین سازوکار، مهار می‌کنند. سلول‌های T که بدون حضور کمک محرک‌ها با آنتی‌ژن‌های خودی برخورد می‌کنند و یا در شرایطی که دچار تحریک پی‌درپی آنتی‌ژنی می‌شوند ممکن است با آپوپتوز بمیرند.
- در لنفوسیت‌های B، تحمل مرکزی زمانی القا می‌شود که سلول‌های B نابالغ آنتی‌ژن‌های خودی چندظرفیتی را در مغز استخوان شناسایی کنند. نتیجه به‌دست آوردن یک اختصاصیت جدید می‌باشد که ویرایش گیرنده نام دارد و یا این‌که سلول‌های B نابالغ دچار مرگ با آپوپتوز می‌شوند. سلول‌های B بالغ که

آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب کمک سلول T در محیط شناسایی می‌کنند ممکن است دچار آنرژی شده و در نهایت با فرآیند آپوپتوز حذف شوند. یا این‌که از لحاظ کارکردی، به‌علت فعال‌شدن گیرنده‌های مهاری بی‌پاسخ گردند.

- خودایمنی ناشی از شکست در تحمل به خود می‌باشد. ممکن است واکنش‌های خودایمنی در نتیجه محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها در افراد مستعد از نظر ژنتیکی به‌وقوع بپیوندند.
- بیش‌تر بیماری‌های خودایمنی چندژنی هستند و ژن‌های مستعدکننده فراوانی برای گسترش این بیماری‌ها وجود دارند، بیش‌ترین ارتباط ، مربوط به ژن‌های MHC می‌باشد. به‌نظر می‌رسد ژن‌های دیگری نیز در گزینش و تنظیم لنفوسیت‌های خود واکنشگر مؤثر باشند.
- عفونت‌ها ممکن است که با چندین سازوکار مانند افزایش بروز کمک محرک‌ها در بافت‌ها و واکنش‌های متقاطع بین آنتی‌ن‌های میکروبی و آنتی‌ژن‌های خودی، فرد را مستعد خودایمنی کنند. برخی عفونت‌های نیز ممکن است افراد را در مقابل بیماری‌های خودایمنی محافظت کنند، اگرچه سازوکار آن شناخته شده نیست.



فصل

۱۶

ایمنی بر ضد میکروب‌ها

در فصل‌های پیشین، اجزای سیستم ایمنی، گسترش و کارکردهای پاسخ‌های ایمنی توصیف شد. در سراسر این کتاب از محافظت بر ضد عفونت‌ها به‌عنوان کارکرد فیزیولوژیک اصلی سیستم ایمنی یاد کردیم و پاسخ‌های ایمنی در زمینه پاسخ به میکروب‌ها بحث شد. در این فصل، همین اطلاعات را تفسیر کرده و در مورد ویژگی‌های اصلی ایمنی بر ضد انواع مختلف میکروارگانیسم‌ها و هم‌چنین سازوکارهایی که میکروب‌ها برای مقاومت بر ضد دفاع ایمنی استفاده می‌کنند، بحث خواهیم کرد.

پیشرفت یک بیماری عفونی در یک فرد درگرو برهم‌کنش‌های پیچیده بین میکروب و میزبان می‌باشد. رویدادهای کلیدی در طی یک عفونت عبارتند از ورود میکروب، تهاجم و کلونیزه‌شدن در بافت‌های میزبان، فرار از سیستم ایمنی میزبان و آسیب بافتی یا نقص کارکردی

میکروب‌ها با کشش مستقیم سلول‌های میزبان با آزادسازی سمومی که می‌توانند سبب آسیب بافتی و برهم‌زدن کارکرد سلول‌های مجاور یا دوردست و نیز بافت‌هایی شوند که آلوده نیستند، بیماری را ایجاد می‌کنند. در برخی عفونت‌ها، پاسخ ایمنی میزبان علت اصلی تخریب بافتی و بیماری است. میکروب‌ها اغلب با تحریک پاسخ‌های ایمنی که هم بافت‌های سالم و هم بافت‌های آلوده را آسیب می‌زنند، موجب بیماری می‌شوند. بسیاری از ویژگی‌های میکروارگانیسم‌ها قدرت بیماری‌زایی آن‌ها را مشخص می‌کنند و سازوکارهای متنوع بسیاری با بیماری‌زایی (پاتوژنز) بیماری‌های عفونی همکاری می‌کنند. بحث بیماری‌زایی میکروبی فراتر از موضوع این بخش کتاب است و در این فصل گنجانده نمی‌شود. بنابراین بیش‌تر توجه خود را به بحث درباره پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا متمرکز می‌کنیم.

ویژگی‌های کلی پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها

اگرچه واکنش‌های دفاعی ضدمیکروبی در میزبان، متعدد و متنوع می‌باشند اما از چندین ویژگی مهم و کلی در ایمنی بر ضد میکروب‌ها تبعیت می‌کنند.

- ***دفاع در برابر میکروب‌ها با سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی و تطبیقی میانجی‌گری می‌شود.*** سیستم ایمنی ذاتی خط اول دفاع را فراهم می‌کند و سیستم ایمنی تطبیقی مسئول پاسخی قوی‌تر و طولانی‌تر است. تعداد زیادی از عوامل بیماری‌زا در مقابل ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند و محافظت درمقابل این عفونت‌ها به‌طور کامل وابسته به پاسخ‌های ایمنی تطبیقی است. در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، تعداد زیادی از سلول‌های اجرایی و مولکول‌های آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شوند که کار آن‌ها حذف میکروب‌ها است و نیز سلول‌های خاطره به‌وجود می‌آیند که افراد را از عفونت‌های پی‌درپی، محافظت می‌کنند.
- ***سیستم ایمنی به انواع مختلف میکروب‌ها با شیوه‌های اختصاصی و جداگانه‌ای پاسخ می‌دهد تا کارآمدترین مبارزه را با این عوامل عفونی به اجرا گذارد.*** میکروب‌های گوناگون برای حذف نیازمند سازوکارهای متفاوتی می‌باشند و بدین منظور، سیستم ایمنی تطبیقی برای پاسخ بهینه به میکروب‌ها، تکامل یافته است. تولید زیرگروه‌های سلولی $CD4^+$ T اجرایی در قالب T_H1، T_H2 و T_H17 تولید ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها مثال‌هایی از تخصصی‌شدن سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشند. هر دو نوع این پاسخ‌ها در فصل‌های پیشین توضیح داده شدند؛ اهمیت آن‌ها در دفاع در برابر انواع مختلف میکروب‌ها در این فصل بیان می‌شود.
- ***بقا و بیماری‌زایی میکروب‌ها در هر میزبان به طور حیاتی تحت تأثیر توانایی میکروب‌ها برای فرار یا مقاومت در مقابل سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی می‌باشد.*** میکروب‌های عفونی و سیستم ایمنی با یکدیگر تکامل یافته و برای بقا همواره در حال کشمکش بوده‌اند. تعادل بین شیوه‌های میکروبی برای مقاومت در برابر سیستم ایمنی و پاسخ‌های ایمنی میزبان نتیجه نهایی عفونت‌ها را مشخص می‌کند. هم‌چنان‌که در ادامه این فصل خواهیم دید، میکروارگانیسم‌های پرقدرت دفاع ایمونولوژیک، استراتژی‌های گوناگونی را کسب کرده‌اند.
- ***تعداد زیادی از میکروب‌ها نهفته می‌شوند یا عفونت‌های پایداری ایجاد می‌کنند که در آن‌ها سیستم ایمنی قادر به کنترل بیماری بوده اما نمی‌تواند میکروب را حذف کنند.*** میکروب‌ها بدون گسترش عفونت یا برخی ویروس‌ها به‌خصوص ویروس‌های DNAدار و سیستم ایمنی با یکدیگر تکامل یافته و برای بقا همواره در حال کشمکش بوده‌اند، می‌باشد. در عفونت‌های ویروسی نهفته، ممکن است DNA ویروسی درون DNA سلول آلوده درج شود و با هم DNA یکپارچه‌ای را تشکیل دهند. اما ویروس عفونی تولید نمی‌کنند. در عفونت‌های باکتریایی پایدار مانند سل، باکتری‌ها در وزیکول‌های اندوزومی سلول‌های عفونی باقی می‌مانند. در همه این شرایط، اگر سیستم ایمنی میزبان به هر دلیلی (مانند سرطان، درمان سرطان، نقص ایمنی برای درمان رد پیوند یا عفونتی HIV)، دچار نقص باشد میکروب‌های مخفی دوباره فعال شده و عفونت‌هایی با مشکلات بالینی چشمگیر ایجاد می‌کنند.
- ***در بسیاری از عفونت‌ها، آسیب بافتی و بروز***

بیماری ممکن است به سبب پاسخ میزبان به میکروب‌ها باشد و خود میکروب به تنهایی مسئول این آسیب نیست. پاسخ ایمنی، نه تنها برای بقای میزبان ضروری است بلکه پتانسیل آسیب به میزبان را دارد.

- ***نقایص وراثتی یا اکتسابی در ایمن ذاتی و تطبیقی از دلایل مهم استعداد برای عفونت‌ها می‌باشند.*** بسیاری از این نقایص شناخته شده‌اند که شامل اختلالات اکتسابی مانند سندرم نقص ایمنی اکتساب (AIDS) می‌باشد که ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است و نیز دیگر سندرم‌های نقص ایمنی وراثتی که کمتر شایع می‌باشند. افزون بر این، نقایص کوچک و به‌ندرت شناخته شده در سیستم ایمنی میزبان، ممکن است در بین بسیاری از عفونت‌های شایع خفته باشد. نقایص ایمنی را با جزئیات کامل در فصل ۲۱، توصیف خواهیم کرد.

در این فصل ویژگی‌های عمده ایمنی در مقابل پنج گروه اصلی از میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا شامل باکتری‌های خارج سلولی، باکتری‌های درون سلولی، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها و انگل‌های چندسلولی را مورد بحث قرار می‌دهیم (جدول ۱-۱۶، هم‌چنین بازگشت به جدول ۴-۱۶). بحث در مورد پاسخ‌های ایمنی به این میکروب‌ها، تنوع پاسخ‌های ایمنی ضدمیکروبی و اهمیت فیزیولوژیک کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌ها که در فصل‌های پیشین به آن اشاره شد، را به تصویر می‌کشد.

ایمنی بر ضد باکتری‌های خارج‌سلولی

باکتری‌های خارج‌سلولی قادر به همانندسازی در خارج از سلول‌های میزبان هستند. به‌طور مثال، آن‌ها در خون، بافت همبند و فضاهای بین‌بافتی مانند مجاری راه‌های هوایی و دستگاه گوارش حضور دارند. گونه‌های مختلف بسیاری از باکتری‌های خارج‌سلولی، بیماری‌زا هستند و موجب بروز بیماری با دو سازوکار اصلی می‌شوند. نخست این‌که، این باکتری‌ها التهاب را القا می‌کنند، درنتیجه تخریب بافتی در جایگاه عفونت به‌وقوع می‌پیوندد. دوم آنکه، باکتری‌ها سمومی می‌سازند که آثار آسیب‌شناختی متفاوتی دارند. سموم ممکن است اندوتوکسین یعنی جزئی از دیواره‌سلول باکتری باشند و یا اینکه از دسته اگزوتوکسین‌ها هستند که از باکتری‌ها ترشح می‌شوند. اندوتوکسین باکتری‌های گرم منفی که لیپوپلی‌ساکارید (LPS) نیز نام دارد، در فصل چهارم به‌عنوان فعال‌کننده مهم سلول‌های ماکروفاژ، دندریتیک و سلول‌های اندوتلیال مطرح شد. تعداد زیادی از اگزوتوکسین‌ها، سلول‌کش هستند و بسیاری دیگر با سازوکارهای گوناگونی موجب بیماری می‌شوند. برای نمونه، سم دیفتری ساخت پروتئین در سلول‌های آلوده را مهار می‌کند، سم وبا انتقال آب و یون‌ها (الکترولیت‌ها) را مختل می‌کند، سم کزاز انتقال عصبی ماهیچه‌ای را مهار می‌کند و سم سیاه‌زخم، چندین‌مسیر پیام‌رسانی بیوشیمیایی در سلول‌های آلوده را به‌هم می‌ریزد. دیگر سموم با کارکردهای طبیعی سلولی و بدون آنکه آنها را ازبین ببرند، تداخل ایجاد کرده و نیز دیگر سموم‌خارجی، ساخت سایتوکاین‌هایی را تحریک می‌کنند که سبب بیماری می‌شود.

ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های خارج‌سلولی

سازوکارهای اصلی سیستم ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های خارج سلولی شامل فعال‌شدن کمپلمان، بیگانه‌خواری و پاسخ التهابی می‌باشد.

- ***فعال‌شدن کمپلمان پپتیدوگلیکان‌های موجود در دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت و LPS در باکتری‌های گرم منفی سیستم کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال می‌کنند*** (بازگشت به فصل ۱۳). باکتری‌هایی که مانوز را در سطح خود بارز می‌کند به لکتین متصل‌شونده به مانوز وصل شده و کمپلمان را از مسیر لکتین فعال می‌نمایند. نتیجه فعال‌شدن کمپلمان، اوپسونیزه شدن و افزایش بیگانه‌خواری باکتری می‌باشد. افزون بر این، مجموعه حمله به غشا، باکتری‌ها و به‌ویژه گونه‌های نیسریا را که دارای دیواره سلولی نازک هستند، لیز می‌کنند و فرآورده‌های جانبی کمپلمان نیز پاسخ‌های التهابی را با فراخوانی و فعال‌کردن لکوسیت‌ها تحریک می‌کنند.
- ***فعال‌شدن بیگانه‌خوارها و التهاب بیگانه‌خوارها و فرآورده‌های جانبی گیرنده‌های سطحی***

جدول ۱-۱۶ نمونه‌هایی از میکروب‌های بیماری‌زا		
میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسان	سازوکارهای بیماری‌زایی
استافیلوکوک اورئوس	عفونت‌های پوستی و بافت نرم، آبسه ریوی	عفونت‌های پوستی؛ التهاب حاد ناشی از سموم، مرگ سلولی در اثر سمومی مولد منفذ در غشای سلولی
	سیستمیک؛ سندرم شوک توکسیک، مسمومیت غذایی	سیستمیک: تولید سایتوکاین‌هایی که موجب نکروز جلدی، شوک و اسهال می‌گردند، با لنفوسیت‌های T در اثر تحریک با انتروتوکسین (سوپر آنتی‌ژن)
استرپتوکوک پیوژن (گروه A)	فارنژیت عفونت‌های پوستی: زردزخم، باد سرخ، سلولیت سیستمیک: مخملک	التهاب حاد در اثر سمم مختلف، به‌طور مثال استرپتولیزین غشای سلولی را تخریب می‌کند.
استرپتوکوک پیوژن (پنوموکوک)	پنومونی مننژیت	التهاب حاد در اثر اجزای دیواره سلولی؛ پنومولیزین مشابه استرپتولیزین O می‌باشد
اشریشیا کلی	عفونت‌های مجاری ادراری، گاستروانتریت، شوک سپتیک	سم بر اپی‌تلیوم روده اثر کرده و ترشح کلر و آب را افزایش می‌دهد، اندوتوکسین (LPS) ترشح سایتوکاین‌های ماکروفاژها را تحریک می‌کند.
ویبریو کلرا	اسهال (وبا)	سم و یا زیرواحد پروتئین G را ADP ریبوزیله کرده تا AMP حلقوی در سلول‌های اپی‌تلیال روده افزایش یابد و در نتیجه ترشح یون‌های کلر و از دست‌دادن آب افزایش پیدا کند
کلستریدیوم تتانی	کزاز	سم کزاز به صفحه انتهایی اعصاب حرکتی در محل اتصال عصب ـ عضله متصل شده، موجب انقباض غیرقابل برگشت عضله می‌شود
نیسریا مننژیتیدیس (مننگوکوک)	دیفتری	سم دیفتری عامل طویل‌سازی دو (EF-2) را ADP ریبوزیله کرده و سنتز پروتئین را مهار می‌کند
باکتری‌های درون سلولی		
مایکوباکتریوم	سل، جذام	فعال‌شدن ماکروفاژها منجر به التهاب گرانولوماتوز و تخریب بافتی می‌شود
لیستریامونوسیتوژنز	لیستریوزیس	لیستریولیزین غشای سلولی را تخریب می‌کند
لژیونلا پنوموفیلا	بیماری لژیونرها	سایتوتوکسین سلول‌ها را لیز کرده و سبب آسیب به بافت ریه و التهاب می‌گردد
قارچ‌ها		
کاندیدا آلبیکنس	کاندیدیازیس	ناشناخته؛ به پروتئین‌های کمپلمان را وصل می‌شود
آسپرژیلوس فومیگاتوس	آسپوژیلوزیس	تهاجم و ترومبوز رگ‌های خونی که منجر به نکروز ایسکمیک و آسیب سلولی می‌گردد
هیستوپلاسماکپسولاتوم	هیستوپلاسموزیس	عفونت ریه موجب التهاب گرانولوماتوز می‌شود
ویروس‌ها		
پولیو	فلج اطفال (پولیومیلیت)	سنتز پروتئین سلولی را مهار می‌کند (تمایل به نورون‌های حرکتی در شاخ قدامی نخاع دارد
آنفلوانزا	پنومونی آنفلوانزا	سنتز پروتئین را در سلول میزبان مهار می‌کند (تمایل به سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار دارد)

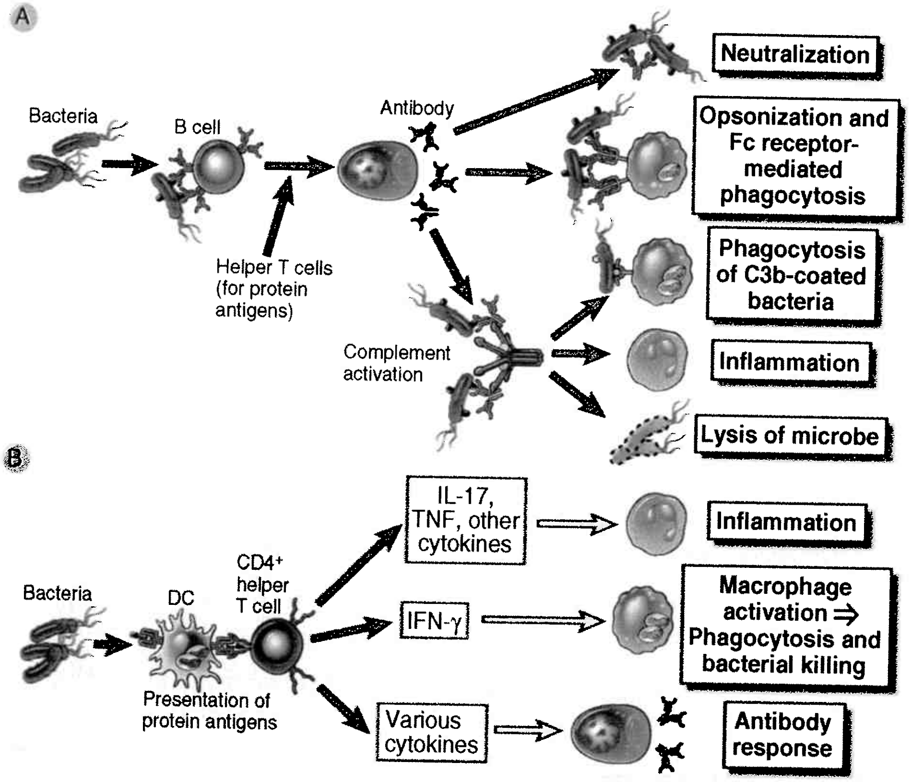
جدول ۱-۱۶ نمونه‌هایی از میکروب‌های بیماری‌زا (ادامه)		
میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسان	سازوکارهای بیماری‌زایی
هاری	انسفالیت هاری	سنتز پروتئین در میزبان را مهار می‌کند، اختلال در کارکرد سلول‌های ایمنی ایجاد می‌نماید
هرپس سیمپلکس	عفونت‌های متنوع هرپس (پوست، سیستمیک)	مهار سنتز پروتئین در سلول میزبان، اختلال در کارکرد سلول‌های ایمنی
هپاتیت B	هپاتیت ویروسی	پاسخ CTL میزبان به سلول‌های کبدی آلوده
اپشتین‌بار ویروس	مونونوکلئوز عفونی، تکثیر سلول B در لنفوم	عفونت حاد: تخریب سلولی (به لنفوسیت B تمایل دارد) عفونت نهفته: تحریک تکثیر لنفوسیت B
ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)	سندرم نقص ایمنی تطبیقی (AIDS)	متعدد: کشتن سلول‌های $CD4^+$ T، اختلال کارکرد سلول‌های ایمنی (بازگشت به فصل ۲۰)
نمونه‌هایی از میکروب‌های بیماری زا همراه با مختصری از سازوکارهای شناخته شده یا فرضی از آسیب بافتی و بیماری‌های فهرست شده‌اند. مثال‌های انگلی در جدول ۴-۱۶ آورده شده‌اند. ADP= آدنوزین دی فسفات؛ AMP= آدنوزین مونوفسفات؛ CTL، لنفوسیت T سلول‌کش؛ LPS= لیپوپلی‌ساکارید.		

مختلفی را مانند گیرنده‌های مانوز و نیز گیرنده‌های رفتگر برای شناسایی باکتری‌های خارج سلولی استفاده می‌کنند. هم‌چنین آن‌ها دارای گیرنده‌های Fc و کمپلمان هستند که می‌تواند به‌ترتیب، باکتری‌های اوپسونیزه هستند که می‌توانند به‌ترتیب، باکتری‌های اوپسونیزه شده با آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های کمپلمان را شناسایی کند. فرآورده‌های میکروبی، گیرنده‌های شبه Toll (TLRها) و حسگرهای سیتوپلاسمی گوناگونی را در بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها، فعال می‌کنند. کارکرد بعضی از این گیرنده‌ها، پیش‌برد بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌باشد (مانند گیرنده‌های مانوز و رفتگر)؛ برخی دیگر سبب تحریک فعالیت میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها شده (به‌طور غالب TLRها) و برخی نیز هر دو مورد بیگانه‌خواری و فعال‌کردن بیگانه‌خواری را تحریک می‌کنند (گیرنده‌های Fc و کمپلمان) (بازگشت به فصل ۴). افزون بر این، سلول‌های دندریتیک و بیگانه‌خوارهایی که با میکروب‌ها فعال شده‌اند، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که سبب ارتشاح لکوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت (التهاب) می‌شوند. لکوسیت‌های فراخوانده شده باکتری‌ها را هضم و تخریب می‌کنند.

ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های خارج‌سلولی

ایمنی هومورال محافظت‌کننده‌ترین پاسخ در برابر باکتری‌های خارج سلولی می‌باشد که سبب مهار عفونت، حذف میکروب‌ها و خنثی‌کردن سموم آن‌ها می‌گردد (شکل ‎A‏۱-۱۶). پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر باکتری‌های خارج سلولی بر ضد آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی آن‌ها و یا سموم ترشحی و سلولی وارد عمل می‌شوند که ممکن است این ترکیبات از جنس پلی‌ساکارید یا پروتئین باشند. پلی‌ساکاریدها نمونه بارز آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس بوده و ایمنی هومورال، سازوکار اصلی دفاع بر ضد باکتری‌های کپسول‌دار غنی از پلی‌ساکارید می‌باشد. سازوکارهای اجرایی مورد استفاده آنتی‌بادی‌ها در برابر عفونت‌ها شامل خنثی‌کردن، اوپسونیزه‌شدن، بیگانه‌خواری و فعال‌کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۳). خنثی‌کردن با ایزوتایپ‌هایی مانند IgG، IgM و IgA با میل پیوندی زیاد میانجی‌گری می‌شود که IgA به‌طور عمده در مجرای اعضای مخاطی عمل می‌کند. اوپسونیزه کردن نیز با برخی زیر نوع‌های IgG و فعال‌کردن کمپلمان با IgM و زیرنوع‌های IgG انجام می‌گیرد.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی باکتری‌های خارج‌سلولی، نیز سلول‌های $CD4^+$ T را با تولید سایتوکاین‌هایی که سبب القای عفونت موضعی، افزایش فعالیت‌های



شکل ۱-۱۶. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر باکتری‌های خارج‌سلولی. پاسخ‌های ایمنی اختصاصی به میکروب‌های خارج‌سلولی مانند باکتری‌ها و سموم آن‌ها شامل تولید آنتی‌بادی (A) و فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T کمکی می‌باشد (B). آنتی‌بادی‌ها سبب خنثی‌کردن و حذف میکروب‌ها و سموم با چندین سازوکار می‌شوند. سلول‌های T کمکی سایتوکاین‌هایی ایجاد می‌کنند که سبب تحریک التهاب فعال‌شدن ماکروفاژها و پاسخ‌های سلول B می‌شوند.

بیگانه‌خواری و میکروب‌کشی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها و تحریک تولید آنتی‌بادی می‌شوند، فعال می‌کنند (شکل 1B-۱۶). پاسخ‌های T_H17 که با این باکتری‌ها القا می‌شوند، سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها شده و بنابراین التهاب موضعی در جایگاه‌های عفونت باکتریایی را تقویت می‌کنند. نقایص ژنتیکی در تکامل سلول‌های T_H17 و بیمارانی که آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اختصاصی علیه IL-17 می‌سازند، استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و قارچی و تشکیل چندین آبسه پوستی در آنان افزایش می‌یابد. هم‌چنین باکتری‌ها با القا تحریک T_H17 و تولید IFN-γ از این سلول‌ها، ماکروفاژها را برای تخریب میکروب‌های بلعیده‌شده فعال می‌کند. این سایتوکاین ممکن است ساخت ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی‌های متصل‌شونده به کمپلمان و اپسونیزه‌کننده را نیز تحریک کند.

آثار آسیب‌زننده پاسخ‌های ایمنی به باکتری‌های خارج‌سلولی

آسیب‌های اصلی ایجادشده به‌دنبال پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر باکتری‌های خارج سلولی شامل التهاب و شوک سپتیک می‌باشد. همان واکنش‌های ناشی از کارکرد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها برای ریشه‌کن‌سازی عفونت می‌توانند منجر به آسیب بافتی به‌دنبال تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی شود. این واکنش‌های التهابی به‌طور معمول

خودمحدودشونده و قابل کنترل هستند. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از لکوسیت‌ها در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی تولید پروتئین‌های فاز حاد را تحریک کرده و تظاهرات سیستمیک عفونت را موجب می‌شوند (بازگشت به فصل ۴). شوک سپتیک یک واکنش آسیب‌شناختی شدید به عفونت منتشر با برخی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشد. این بیماری سندرمی است که با کلاپس گردش خون و انعقاد درون رگی منتشر (DIC) به‌دنبال تحریک با فرآورده‌های میکروبی مانند LPS و پپتیدوگلیکان فعال شده‌اند مرحله اولیه شوک سپتیک را میانجی‌گری می‌کنند. TNF، IL-6 و IL-1 اصلی‌ترین میانجیان سایتوکاینی شوک سپتیک هستند. اما IFN-γ و IL-12 نیز ممکن است در این فرآیند همکاری کنند (بازگشت به فصل ۴). این انفجار ابتدایی مقادیر زیاد سایتوکاین‌ها، گاهی اوقات طوفان سایتوکاینی[1] نامیده می‌شود. مدارکی در دست است که نشان می‌دهد پیشرفت شوک سپتیک مربوط به پاسخ‌های ایمنی ناقص است و شاید با تخلیه یا سرکوب سلول‌های T همراه باشد؛ در نتیجه سبب پخش‌شدن غیرقابل کنترل میکروب‌ها می‌شود.

سموم باکتریایی خاص می‌توانند همه سلول‌های T یک فرد را که یک خانواده خاص از ژن‌های Vβ موجود در گیرنده‌های سلول T (TCR) را بروز می‌دهند، تحریک نمایند. چنین سمومی را سوپرآنتی‌ژن[2] می‌گویند، چرا که آن‌ها به لحاظ اتصال به TCR و مولکول‌های MHC کلاس II مشابه آنتی‌ژن‌ها بوده (اگرچه که به شکاف اتصال پپتید وصل نمی‌شوند)، اما تعداد بسیار بیش‌تری از سلول‌های T را در مقایسه با آنتی‌ژن‌های معمولی فعال می‌کنند (شکل ۲-۱۶). اهمیت این سوپر آنتی‌ژن‌ها توانایی آن‌ها برای فعال کردن تعداد زیادی از سلول‌های T و تولید مقادیر زیادی از سایتوکاین‌هایی است که ایجاد یک سندرم التهابی سیستمیک می‌کنند.

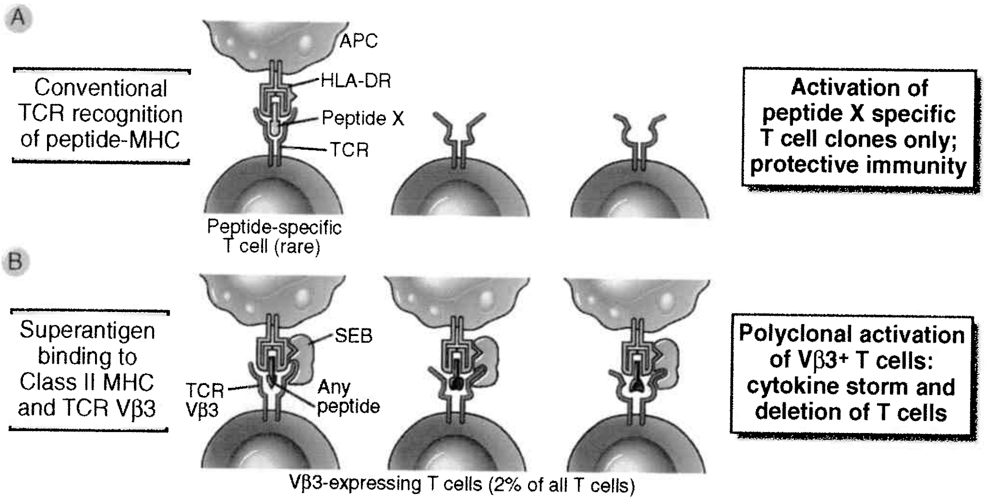
ممکن است اشکال بزرگ پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل عفونت‌های باکتریایی ایجاد اتوآنتی‌بادی‌هایی باشد که موجب بیماری شوند. بهترین نمونه از چنین واکنش‌هایی به‌دنبال عفونت‌های استرپتوکوکی گلو یا پوست رخ می‌دهد که تظاهرات بیماری هفته‌ها یا حتی ماه‌ها پس از عفونت بارز می‌شوند. تب روماتیسمی به‌دنبال عفونت گلو با برخی از نژادهای استرپتوکوک‌های β همولیتیک اتفاق می‌افتد. عفونت منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی بر ضد بخشی از دیواره سلولی باکتری (پروتئین M) می‌شود. برخی از این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین‌های میوکارد قلب واکنش متقاطع داشته و پس از رسوب در قلب، در نهایت ایجاد التهاب (کاردیت) می‌کنند. گلومرولونفریت ایجاد شده پس از ابتلا به استرپتوکوک نیز به‌دنبال عفونت گلو با پوست با دیگر سروتایپ‌های استرپتوکوک β همولیتیک رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر ضد این باکتری‌ها مجموعه ایمنی با آنتی‌ژن‌های باکتریایی تشکیل می‌دهند که در گلومرول‌های کلیه رسوب کرده و نفریت ایجاد می‌کنند.

گریز باکتری‌های خارج‌سلولی از سیستم ایمنی

توانایی بیماری‌زایی باکتری‌های خارج سلولی در گرو تعدادی از سازوکارها است که میکروب‌ها را برای مقاومت در برابر ایمنی ذاتی، توانمند می‌سازد (جدول ۲-۱۶). باکتری‌هایی که دارای کپسول‌های غنی از پلی‌ساکارید هستند در برابر بیگانه‌خواری مقاومت کرده و بنابراین در مقایسه با نژادهای غیرکپسول‌دار هومولوگ خود قدرت بیماری‌زایی بیش‌تری دارند. کپسول تعداد زیادی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارای اسید سیالیک است که فعال‌شدن کمپلمان را از مسیر آلترناتیو مهار می‌کند.

یک سازوکار مورد استفاده باکتری‌ها برای گریز از سیستم ایمنی هومورال، تغییر ژنتیکی آنتی‌ژن‌های سطحی می‌باشد (شکل ۳-۱۶). برخی از آنتی‌ژن‌های سطحی باکتریایی مانند گنوکوک‌ها و اشرشیا کلی در قسمت پیلی قرار دارند که از لحاظ ساختاری مسئول اتصال باکتری به سلول‌های میزبان می‌باشد. آنتی‌ژن اصلی پیلی، پروتئینی است که پیلین نام دارد. ژن‌های پیلین باکتری‌های جنس گنوکوک متحمل تغییرات ژنتیکی وسیعی می‌شود. به همین لیل باکتری می‌تواند تا ۱۰^۶ مولکول پیلین مختلف از این آنتی‌ژنی تولید کند. لحاظ توانایی تغییر آنتی‌ژن‌ها به باکتری کمک می‌کند تا بتواند از چنگ حمله آنتی‌بادی‌های اختصاصی پیلی فرار کند. اگرچه ممکن است اهمیت اصلی پیلی برای باکتری‌ها، گزینش آن پیلی باشد که با چسبندگی

1. Cytokinic strom
2. Superantigen



شکل ۲-۱۶. فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T با سوپرآنتی‌ژن‌های باکتریایی. A. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمول برای سلول T دارای پپتیدی است که به شکاف اتصالی پپتید در مولکول MHC متصل می‌شود و سپس با بخش بسیار کوچکی از سلول‌های T در آن فرد شناسایی شده و فقط همین تعداد سلول T فعال و تبدیل به سلول‌های اجرایی در مقابل این میکروب‌ها می‌شوند. B. در مقابل، سوپرآنتی‌ژن به مولکول MHC کلاس II در خارج از شکاف اتصالی پپتید یعنی به ناحیه متغیر هر زنجیرۀ بتا TCR که عضوی از خانواده $V\beta$ می‌باشد و البته بدون در نظر گرفتن اختصاصی بودن پپتید ـ MHC و TCR متصل می‌گردد. چون‌که بسیاری از سلول‌های T زنجیره TCR β از خانواده $V\beta$ خاصی را بارز می‌کنند، بنابراین سوپرآنتی‌ژن‌ها می‌توانند سبب ترشح مقادیر بسیار زیادی از سایتوکاین‌ها شده (طوفان سایتوکاینی) و سبب حذف تعداد زیادی از سلول‌های T شوند. در نمونه بالا، انتروتوکسین B استافیلوکوک (SEB) سوپرآنتی‌ژنی است که به HLA-DR و قطعات $V\beta$ از TCR متعلق به خانواده $V\beta3$ وصل می‌شود.

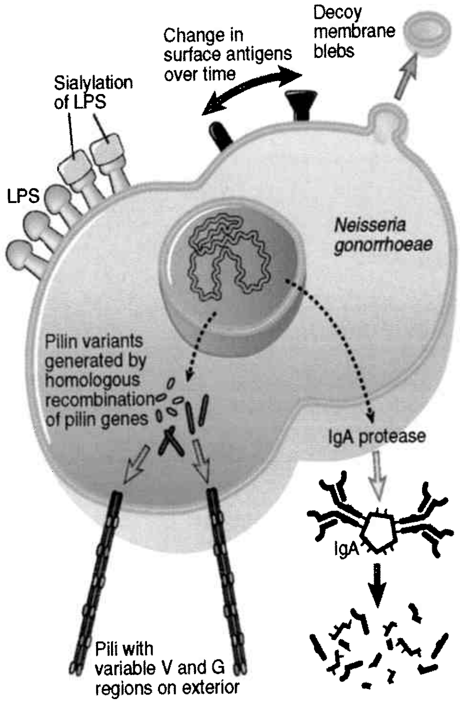
بیش‌تری به سلول‌های میزبان متصل می‌شوند، بنابراین توانایی بیماری‌زایی باکتری افزایش می‌یابد. تغییر در تولید گلیکوزیدازها منجر به تغییرات شیمیایی در LPS سطحی و دیگر پلی‌ساکاریدها می‌شود که باکتری را برای گریز از پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل این آنتی‌ژن‌ها توانمند می‌سازد. هم‌چنین باکتری‌ها می‌توانند ساخت آنتی‌ژن‌های سطحی را به مرور زمان تغییر دهند یا این آنتی‌ژن‌ها را در قالب حباب‌های غشای از خود جدا کنند.

ایمنی بر ضد باکتری‌های درون سلولی

یکی از ویژگی‌های باکتری‌ها درون سلولی اختیاری، توانایی آن‌ها برای زنده‌ماندن و حتی همانندسازی در داخل بیگانه‌خوارها است. از آن‌جایی که این میکروب‌ها قادر به یافتن جایگاهی هستند که در آن‌جا دور از دسترس آنتی‌بادی‌های گردشی قرار گیرند، حذف آن‌ها نیازمند سازوکارهای ایمنی سلولی می‌باشد (شکل ۴-۱۶). همان‌طور که در ادامه بیان خواهیم کرد. در تعداد زیادی از عفونت‌های باکتری‌های درون سلولی، پاسخ ایمنی میزبان نیز موجب آسیب بافتی می‌باشد.

ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون‌سلولی

پاسخ ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی به‌طور عمده با میانجی‌گری بیگانه‌خوارها بر سلول‌های NK رخ می‌دهد. بیگانه‌خوارها، در ابتدا نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژها، این میکروب‌ها را بلعیده و تلاش می‌کنند آن‌ها را تخریب نمایند، اما باکتری‌های درون سلولی بیماری‌زا به تجزیه با بیگانه‌خوارها مقاومند.



شکل ۳-۱۶. سازوکارهای گریز باکتری‌ها از سیستم ایمنی. هم‌چنان‌که در شکل نشان داده شده است، چند سازوکار توسط یک گونه باکتریایی، نیسریا، برای گریز از ایمنی هومورال به کار گرفته می‌شود.

جدول ۲-۱۶ سازوکارهای گریز باکتری‌ها از سیستم ایمنی

سازوکارهای فرار از سیستم ایمنی	مثال‌ها
باکتری‌های خارج سلولی	
تغییر آنتی‌ژن	نیسریا گنوره‌آ، اشریشیا کلی، سالمونلا تیفی‌موریوم
مهار فعال‌شدن کمپلمان	تعداد زیادی از باکتری‌ها
مقاومت به بیگانه‌خواری	پنوموکوک
رفتگری گونه‌های واکنشگر اکسیژن	استافیلوکوک‌های کاتالاز مثبت
باکتری‌های درون سلولی	
مهار تشکیل فاگولیزوزوم	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و لژیونلا پنوموفیلا
غیرفعال‌کردن گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن	مایکوباکترویم لپره (گلیکولیپیدفنولی)
تخریب غشای فاگوزوم‌ها، فرار به سیتوپلاسم	لیستر تامونوسیتوژنز (پروتئین همولیزین)

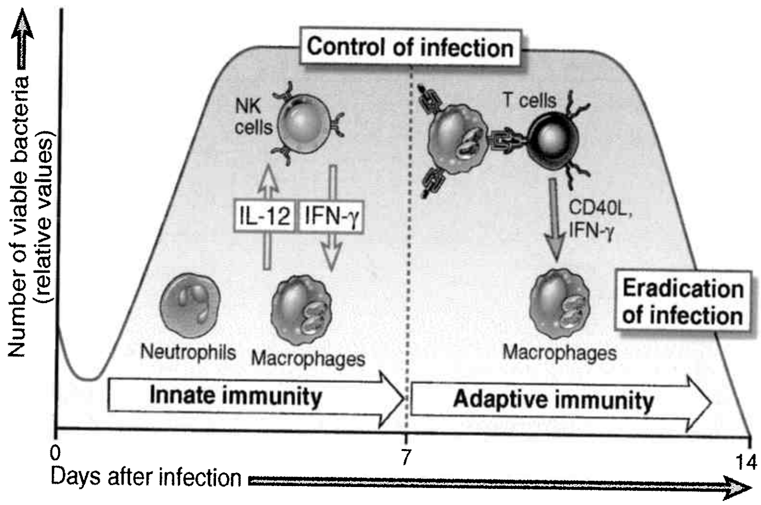
فرآورده‌های این باکتری‌ها با TLR ها و پروتئین‌های سیتوپلاسمی خانواده NLR (گیرنده‌های شبه NOD) شناسایی می‌شود. در نتیجه سبب فعال‌شدن بیگانه‌خوارها می‌گردد (بازگشت به فصل ۴).

باکتری‌های درون سلولی، سلول‌های NK را از طریق تحریک بروز لیگاندهای فعال‌کننده سلول NK که در سطح سلول‌های آلوده بروز می‌کنند و نیز با تحریک سلول‌های دندریتیک و ماکروفاها به تولید IL-10 و IL-12 به‌عنوان سایتوکاین‌های فعال‌کننده NK، فعال می‌نمایند. سلول‌های NK نیز IFN-γ تولید می‌کنند که در عوض فعال‌شدن ماکروفاژها و کشتن باکتری‌های بلعیده‌شده را تقویت می‌کند. بنابراین، سلول‌های NK خط اول دفاع در برابر این میکروب‌ها را پیش از گسترش پاسخ ایمنی تطبیقی، فراهم می‌کنند. در حقیقت، موش‌های مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید[1] (SCID) که فاقد سلول‌های B و T می‌باشد، قادر به کنترل موقت عفونت با نوعی باکتری درون سلولی به نام لیستریا مونوسیتوژنز بوده که IFN-γ ناشی از سلول‌های NK مسئول این پدیده می‌باشد. اگرچه پاسخ ایمنی ذاتی به‌طور معمول بر ضد چنین عفونت‌هایی شکست خورده و ریشه کنی عفونت نیازمند ایمنی سلولی تطبیقی می‌باشد.

ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌ها درون‌سلولی

اصلی‌ترین پاسخ ایمنی محافظت‌کننده در برابر باکتری‌های درون سلولی، ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلول‌های T می‌باشد. افرادی که دارای نقص در ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلول T هستند مانند بیماران، مبتلا به ایدز به‌شدت مستعد ابتلا به عفونت با باکتری‌های درون سلولی (هم‌چنین قارچ‌های درون سلولی و ویروس‌ها) می‌باشند. بسیاری ازویژگی‌های مهم ایمنی سلولی در دهه ۱۹۵۰ در موش‌های مبتلا به عفونت

1. Sever combined immunodeficiency

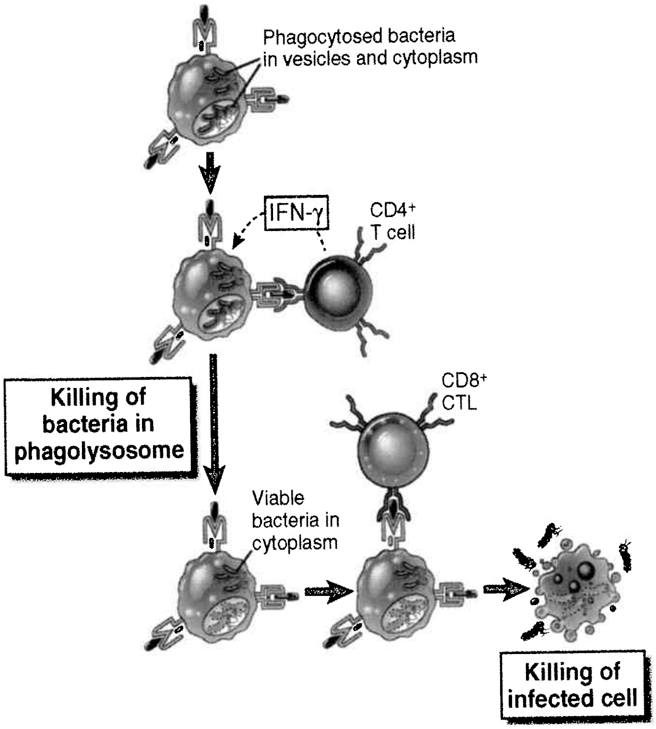


شکل ۴-۱۶. ایمنی ذاتی و تطبیقی در مقابل باکتری‌های درون سلولی. پاسخ ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون سلولی شامل بیگانه‌خوارها و سلول‌های NK می‌باشد. این واکنش‌ها با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها (IFN-γ و IL-12) انجام می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی معمول برای میکروب‌ها، ایمنی سلولی می‌باشد که در آن سلول‌های T بیگانه‌خوارها را فعال می‌کنند تا میکروب را از بین ببرند. ایمنی ذاتی اگرچه ممکن است شد باکتری را کنترل کند اما حذف آن نیازمند ایمنی اختصاصی است. این اصول بر پایه پژوهش‌های تجربی در موش‌های آلوده به لیستریا مونوسیتوژنز به‌دست آمده‌اند. تعداد باکتری‌های زنده در محور Y به‌صورت درصدی نسبی از کلونی‌های باکتری است که بتوانند در بافت‌های موش آلوده رشد کنند.

لیستریا مونوسیتوژنز اثبات شد. این شکل از ایمنی را می‌توان به‌طور انتقالی یا میانجی‌گری سلول‌های لنفاوی به دیگر حیوانات مبتدی منتقل کرد اما از طریق سرم قابل انتقال نیست (بازگشت به شکل ۲-۱۰).

همان‌طور که در فصل‌های دهم و یازدهم توضیح داده شد، ایمنی سلولی شامل دو نوع واکنش می‌باشد: سلول‌های $CD4^+$ T که با فراخوانی بیگانه‌خوارها، آن‌ها را از طریق لیگاند CD40 و IFN-γ فعال می‌کنند و در نهایت به کشته‌شدن باکتری‌های بلعیده‌شده می‌انجامد و لنفوسیت‌های T سلول‌کش CD_8^+ (CTL) که سلول‌های گریخته از سازوکارهای کشتن بیگانه‌خوارها را حذف می‌کنند. سلول‌های $CD4^+$ T تحت تأثیر IL-12 ساخته‌شده از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به سلول‌های اجرایی T_H1 تمایز می‌یابند. سلول‌های T لیگاند CD40 را بارز کرده و IFN-γ ترشح می‌کنند که هر دو این محرک‌ها، ماکروفاژها را برای تولید مواد میکروب‌کش مختلفی مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن، نیتریک اکسید و آنزیم‌های لیزوزومی فعال می‌کنند. IFN-γ، هم‌چنین تولید برخی از ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی را در موش‌ها فعال کرده که سبب فعال‌شدن کمپلمان و اوپسونیزه‌کردن باکتری‌ها و در نتیجه کمک به کارکردهای اجرایی ماکروفاژها خواهد شد. محرک‌های ساخت این آنتی‌بادی‌ها در انسان به‌خوبی شناخته نشده است. اهمیت IL-12 و IFN-γ در ایمنی بر ضد باکتری‌های درون سلولی در مدل‌های تجربی و در نقایص ایمنی مادرزادی اثبات شده‌است. برای نمونه افرادی که دارای جهش‌های ارثی در گیرنده IFN-γ و یا IL-12 هستند. به شدت مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریوم‌های آتیپیک می‌باشند.

باکتری‌های بلعیده‌شده پاسخ سلول‌های $CD8^+$ T را در صورتی که آنتی‌ژن باکتریایی از فاگوزوم به سیتوزول سلول آلوده منتقل شود، تحریک می‌کنند. در سیتوپلاسم این باکتری‌ها به سازوکارهای میکروب‌کش بیگانه‌خوارها خیلی حساس نیستند و برای ریشه‌کن شدن عفونت، سلول‌های آلوده باید با CTLها از بین بروند. بنابراین،



شکل ۵-۱۶. همکاری سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T در دفاع بر ضد باکتری‌های درون‌سلولی. باکتری‌های درون‌سلولی مانند لیستریا مونوسیتوژنز با ماکروفاژها بلعیده شده و ممکن است در فاگوزوم زنده مانده و یا به سیتوپلاسم فرار کنند. سلول‌های $CD4^+$ T به آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از باکتری‌های درون سلولی به همراه کمپلکس MHC نوع II پاسخ می‌دهند. این سلول‌های T، IFN-γ تولید می‌کنند و ماکروفاژها را برای تخریب میکروب‌ها در فاگوزوم فعال می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ T به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌ها سیتوزولی به همراه کمپلکس MHC نوع I پاسخ داده و سلول‌های آلوده را می‌کشند.

مجریان ایمنی سلولی، سلول‌های $CD4^+$ T که ماکروفاژها را فعال می‌کنند و سلول‌های $CD8^+$ CTL می‌باشند که با یکدیگر همکاری کرده و در دفاع بر ضد باکتری‌های درون‌سلولی مشارکت می‌نمایند (شکل ۵-۱۶).

فعال‌شدن ماکروفاژها که در پاسخ به میکروب‌های درون سلولی رخ می‌دهد، قادر به ایجاد آسیب بافتی می‌باشد. این آسیب ممکن است در نتیجه واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروب‌ها باشد (بازگشت به فصل ۱۹). از آن‌جایی که باکتری‌های درون سلولی بر ضد کشته‌شدن با بیگانه‌خوارها مقاوم هستند، آن‌ها اغلب برای مدت‌های طولانی باقی مانده، سبب تحریک مزمن آنتی‌ژنی و فعال‌شدن مداوم سلول T و ماکروفاژها می‌شوند که ممکن است به تشکیل گرانولوما بیانجامد (بازگشت به شکل ۸-۱۹). مشخصه بافت‌شناختی عفونت با چنین باکتری‌هایی التهاب گرانولوماتوز می‌باشد. این نوع واکنش التهابی امکان دارد برای محدود کردن و جلوگیری پخش شدن میکروب‌ها به کار رود اما سبب اختلال و آسیب‌های کارکردی شدید به‌دنبال نکروز و فیبروز بافتی نیز می‌شود. سل نمونه‌ای از عفونت با باکتری‌های درون سلولی است که ایمنی مصونیت‌بخش و ازدیاد حساسیت پاتولوژیک هر دو حضور دارند و پاسخ میزبان به‌طور قابل ملاحظه‌ای در آسیب‌شناختی بیماری سهیم است. در عفونت اولیه با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، باسیل‌ها به آهستگی در ریه‌ها تکثیر شده و فقط التهاب ملایمی ایجاد می‌کنند. ماکروفاژهای آلوئولار (و به‌طور احتمالی سلول‌های دندریتیک) باسیل‌ها را می‌بلعند. بیش‌تر از ۹۰ درصد بیماران مبتلا بدون علامت هستند، اما باکتری‌ها در ریه و به‌طور عمده در ماکروفاژها زنده می‌مانند. نزدیک ۸-۶ هفته پس از عفونت، ماکروفاژها به گره‌های لنفی تخلیه‌کننده مهاجرت کرده و سلول‌های $CD4^+$ T فعال می‌شوند. اما سلول‌های $CD8^+$ T نیز ممکن است در ادامه فعال شوند. این سلول‌های T، IFN-γ تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فعال کرده و توانایی آن‌ها را برای کشتن باسیل‌های بلعیده شده افزایش می‌دهد. TNF تولیدشده از سلول‌های T و ماکروفاژها نیز نقش مهمی در التهاب

موضعی و فعال‌کردن ماکروفاژها بازی می‌کند. اگرچه واکنش سلول T برای کنترل پخش‌شدن باکتری‌ها کافی است. اما باسیل سل قادر به بقا در ماکروفاژها می‌باشد. زیرا محتویات دیواره سلولی باکتری از ادغام واگوئل‌های بیگانه‌خواری با لیزوزوم‌ها جلوگیری می‌کنند. در نتیجه فعال‌شدن مداوم سلول T منجر به تشکیل گرانولوما خواهد شد که با ایجاد دیوارهایی باکتری را احاطه می‌کند و اغلب در قسمت مرکزی خود دارای نکروز است که نکروز کازئوس یا نکروز پنیری نامیده می‌شود. این نکروز در نتیجه فرآورده‌های ماکروفاژی مانند آنزیم‌های لیزوزومی و گونه‌های واکنشگر اکسیژن تشکیل می‌شود. گرانولومای نکروزان و فیبروز (اسکار) که همراه با التهاب گرانولوما یافت می‌شوند. دلایل اصلی تخریب بافتی و علائم کلینیکی بیماری سل محسوب می‌گردند. افرادی که پیش‌تر به بیماری سل مبتلا بوده‌اند، در ناحیه پوست خود دارای واکنش DTH در تماس پوستی با آنتی‌ژن باکتریایی (مشتق پروتئینی خالص یا PPD) هستند. باسیل‌ها ممکن است بدون هیچ تظاهر آسیب‌شناختی به مدت سال‌ها باقی بمانند و در هر زمانی، به‌ویژه اگر سیستم ایمنی قادر به کنترل عفونت نباشد، دوباره فعال شوند.

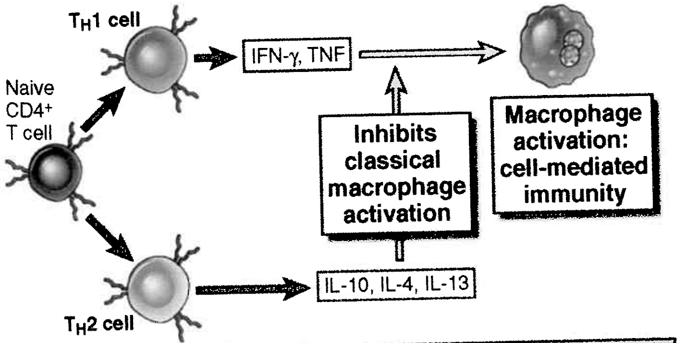
تفاوت‌های میان افراد مختلف در الگوی پاسخ‌های سلول T در برابر میکرب‌های درون سلولی شاخص‌های مهمی در پیشرفت بیماری و نتیجه بالینی بیماری هستند (شکل ۶-۱۶). نقش سایتوکاین‌های ترشح‌شده از T_H1 و T_H2 در تعیین نتیجه عفونت با انگل تک‌یاخته لیشمانیاماژور در نژادهای مختلف موشی به‌طور واضح، اثبات شده است (در ادامه همین فصل بحث می‌شود). یک نمونه از چنین رابطه‌ای جذام است که با مایکوباکتریوم لپره ایجاد می‌شود. اگرچه تعداد زیادی از بیماران درگروه حد واسط قرار می‌گیرند. بیماری در قالب دو شکل جداگانه دسته‌بندی می‌شود، شکل لپروماتوز و فرم توبرکلوئید. در جذام لپروماتوز بیماران تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی دارند اما پاسخ‌های ایمنی سلولی آن‌ها در تعامل با آنتی‌ژن‌های باسیل جذام ضعیف است. مایکوباکتریوم‌ها در ماکروفاژها تکثیر می‌یابند و به تعداد زیاد قابل ردیابی هستند. باکتری‌ها همچنان رشد کرده و پایدار می‌شوند اما فعال‌شدن ماکروفاژها سبب ایجاد ضایعات تخریب‌کننده در پوست و بافتهای زیرین آن می‌شود. در مقابل، بیماران مبتلا به شکل توبرکلوئید بیماری، پاسخ‌های ایمنی سلولی قوی اما تیتر آنتی‌بادی کمی دارند. این امر بازتاب‌دهنده الگوی ایمنی گرانولومایی است که اطراف اعصاب تشکیل شده و اختلالات عصبی - حسی و ضایعات پوستی تروماتیک ثانویه ایجاد می‌کند. اما تخریب بافتی کم‌تر رخ داده و تعداد اندکی از باکتری‌ها در ضایعات دیده می‌شود. یکی از دلایل احتمالی در تفاوت هایی که بین این دو شکل بیماری جذام که هر دو نیز با یک نوع باکتری ایجد می‌شوند، این است که الگوی متفاوتی از تمایز سلول T و تولید سایتوکاین در افراد مختلف دارند. برخی مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به شکل توبرکلوئید در ضایعات خود IFN-γ و IL-12[۱] تولید می‌کنند (نشانه فعال‌شدن T_H1)، در حالی که بیماران مبتلا به شکل لپروماتوز دارای IFN-γ کم‌تر اما IL-4 و IL-10 بیش‌تر هستند (نشانه رده سلول‌های T_H2). از آنجا که بیماران مبتلا به شکل لپروماتوز جذام IFN-γ کمتری تولید می‌کنند، بنابراین ممکن است ایمنی سلولی ضعیفی از خود نشان داده و در کنترل پخش‌شدن باکتری‌ها، با شکست روبه‌رو شوند.

گریز باکتری‌های درون‌سلولی از سیستم ایمنی

باکتری‌های درون سلولی مختلف استراتژی‌های متفاوتی برای مقاومت در برابر حذف‌شدن با بیگانه‌خوارها را تکامل داده‌اند (بازگشت به جدول ۲-۱۶). این استراتژی‌ها شامل مهار ادغام فاگولیزوزوم یا فرار از فاگوزوم به سیتوزول است. بنابراین، این باکتری‌ها از سازوکارهای میکروب‌کشی لیزوزوم‌ها پنهان شده و با غیرفعال‌کردن مستقیم مواد میکروب‌کش مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن از سیستم ایمنی فرار می‌کنند. نتیجه عفونت با این میکروارگانیسم‌ها اغلب به این که آیا سازوکارهای ضدمیکروبی تحریک‌کننده سلول‌های T برای ماکروفاژها پیروز میدان هستند یا مقاومت میکروب‌ها بر ضد کشته‌شدن وابسته است. دلیل دیگری نیز که موجب ایجاد عفونت‌های مزمن می‌شود، مقاومت باکتری‌ها در برابر حذف شده با میانجی‌گری

---

۱. در متن اصلی کتاب به اشتباه IL-2 نوشته شده است!!!



Infection	Response	Outcome
Leishmania major	Most mouse strains: T_H1 ⇒	Recovery
	BALB/c mice: T_H2 ⇒	Disseminated infection
Mycobacterium leprae	Some patients: T_H1 ⇒	Tuberculoid leprosy
	Some patients: Defective T_H1 or dominant T_H2 ⇒	Lepromatous leprosy (high bacterial count)

شکل ۶-۱۶. نقش سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در تعیین نتیجه عفونت. لنفوسیت‌های $CD4^+$ T مبتدی ممکن است به سلول‌های T_H1 تمایز یابند که بیگانه‌خوارها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند و یا به سلول‌های T_H2 تبدیل شوند که مسیرهای کلاسیک فعال‌شدن ماکروفاژها را مهار می‌کنند. تعادل بین این دو زیرجمعیت سلول‌های T ممکن است بر نتیجه عفونت لیشمانیازیس در موش و عفونت جذام را در انسان به تصویر کشیده شده است.

بیگانه‌خوارها می‌باشدد. چنین عفونت هایی شاید سال‌ها باقی مانده، پس از درمان کامل دوباره عود کنند و ریشه کنی آن‌ها مشکل باشد.

ایمنی بر ضد قارچ‌ها

عفونت‌های قارچی (مایکوزز[1] جمع آن و مایکوزیس[2] مفرد آن می‌باشد، مترجم) از عوامل مهم بیماری و مرگ‌ومیر در انسان هستند. برخی عفونت‌های قارچی اندمیک بوده و این عفونت‌ها به‌طور معمول با قارچ‌هایی ایجاد می‌شوند که در محیط یافت شده و اسپور آن‌ها وارد بدن انسان‌ها می‌شود. دیگر عفونت‌های قارچی دیگر فرصت‌طلب هستند زیرا عوامل به‌وجود آورنده آن هیچ بیماری خاصی را ایجاد نکرده و یا موجب بیماری‌های خفیفی در افراد سالم می‌شوند اما ممکن است در افراد مبتلا به نقص ایمنی بیماری شدیدی را به‌وجود آورند. ضعف ایمنی مهم‌ترین عامل مستعدکننده برای عفونت‌های قارچی چشمگیر از لحاظ بالینی می‌باشد. نقص در نوتروفیل‌ها در نتیجه سرکوب یا آسیب مغز استخوان به‌طور فراوان با عفونت‌های قارچی همراه است. عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب نیز با نقایص ایمنی ناشی از HIV، درمان سرطان منتشر و رد پیوند، در ارتباط می‌باشند. یک عفونت قارچی فرصت‌طلب بسیار مهم همراه با ایدز، پنومونی ناشی از **پنوموسیستیس جیرووسی** می‌باشد. با وجود این، عفونت‌های دیگر بسیاری در ایجاد بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از کمبودهای ایمنی شرکت دارند.

قارچ‌های گوناگونی انسان را آلوده کرده و ممکن است در بافت‌های خارج سلولی و در بیگانه‌خوارها زنده بمانند. بنابراین، پاسخ ایمنی به این میکروب‌ها در مقابل باکتری‌های درون سلولی و خارج سلولی می‌باشد. با این وجود ایمنی بر ضد قارچ‌ها به اندازه ایمنی در مقابل باکتری‌ها و ویروس‌ها شناخته شده نیست. دلیل فقدان این دانش، آن است که مدل‌های حیوانی مناسبی برای قارچ‌ها بسیار اندک می‌باشند. بخشی دیگر نیز به این حقیقت برمی‌گردد که این عفونت‌ها در افرادی رخ می‌دهند که قادر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی کارآمدی نیستند.

ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد قارچ‌ها

میانجیان اصلی ایمی ذاتی در برابر قارچ‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها هستند. بیماران مبتلا به نوتروپنی به‌شدت به عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب حساس می‌باشند. بیگانه‌خوارها و سلول‌های دندریتیک قارچ‌ها را از طریق TLRها و گیرنده‌های شبه لکتین که دکتین نامیده می‌شوند

1. Mycoses
2. Mycosis

احساس می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). نوتروفیل‌ها به‌طور احتمالی مواد قارچ‌کش مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی آزاد می‌کنند و قارچ‌ها را برای کشتن درون سلولی می‌بلعند. نژادهای بیماری‌زای کریپتوکوکوس نئوفورمنس، تولید سایتوکاین‌هایی مانند TNF و IL-12 از ماکروفاژها را مهار کرده و در مقابل با تحریک تولید IL-10 از فعال‌شدن ماکروفاژها جلوگیری می‌کند.

ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلولی، اصلی‌ترین سازوکار در برابر عفونت‌های قارچی می‌باشد. هیستوپلاسما کپسولاتوم، انگل درون سلولی اختیاری که در ماکروفاژها زندگی می‌کند، با سازوکارهای مشابه با باکتری‌های درون سلولی حذف می‌شود. سلول‌های T $CD4^+$ با همکاری یکدیگر شکل مخمری کریپتوکوکوس نئوفورمنس را که تمایل به کلونیزه‌شدن در ریه‌ها و مغز میزبان دچار نقص ایمنی دارد، حذف می‌کنند. **پنوموسیستیس جیرووسی**، قارچ دیگری است که باعث عفونت‌های مهم در افرادی می‌شود که ایمنی سلولی ناقص دارند.

بسیاری از قارچ‌های خارج سلولی ایجاد پاسخ‌های قوی T_H17 می‌کنند که قسمتی از آن در نتیجه فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک با گلوکان‌های قارچی متصل به دکتین -۱، به‌عنوان گیرنده‌ای برای پلی‌ساکارید قارچی می‌باشد. چنین رخدادی سبب تولید سایتوکاین‌های القاکننده مسیر T_H17 یعنی IL-23 و IL-6 از سلول‌های دندریتیک می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۰). سلول‌های T_H17 التهاب را تحریک کرد و نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های فراخوانده شده، قارچ‌ها را تخریب می‌کنند. افرادی که پاسخ‌های T_H17 ناقص دارند، به عفونت‌های مزمن جلدی مخاطی ناشی از کاندیدا حساس می‌باشند. پاسخ‌های T_H1 بر ضد عفونت‌های قارچی درون سلولی مانند هیستوپلاسموزیس حفاظتی هستند، اما این پاسخ‌ها ممکن است سبب التهاب گرانولوماتوز شوند که علت مهم آسیب بافتی میزبان به‌دنبال این عفونت‌ها محسوب می‌شود. هم‌چنین قارچ‌ها می‌توانند سبب ایجاد پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌بادی شوند که ممکن است عیار حفاظتی داشته باشند.

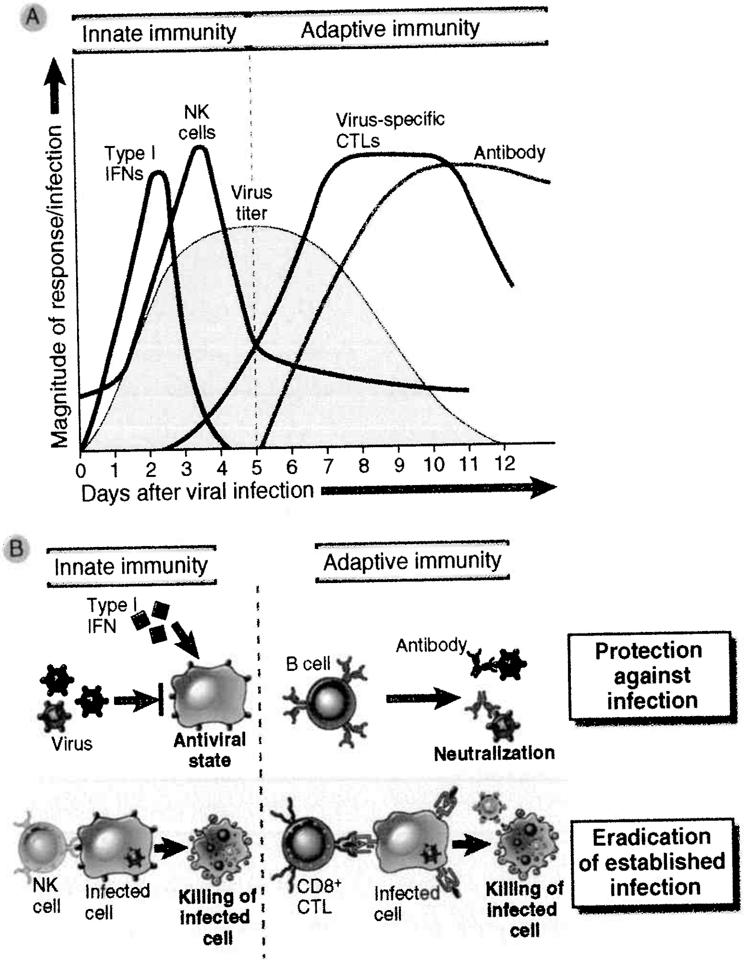
ایمنی بر ضد ویروس‌ها

ویروس‌ها میکروارگانیسم‌های درون سلولی اجباری هستند که در سلول‌ها زندگی کرده و با استفاده از اسید نوکلئیک و ماشین سنتز پروتئین میزبان خود، همانندسازی کرده و پخش می‌شوند. به‌طور معمول، ویروس‌ها انواع مختلفی از سلول‌ها را از طریق مولکول‌های سطح سلول درنقش گیرنده آلوده می‌کنند. پس از ورود به سلول، ویروس‌ها می‌توانند آسیب بافتی و بیماری با چندین سازوکار مختلف به وجود آورند. همانندسازی ویروس با ساخت و کارکرد پروتئین در سلول میزبان تداخل کرده و به آسیب و در نهایت مرگ سلول آلوده می‌انجامد. این حالت از آثار سایتوپاتیک ویروس است و گفته می‌شود که عفونت از نوع تخریبی است؛ یعنی سلول آلوده لیز می‌شود. ویروس‌ها نیز ممکن است موجب عفونت‌های نهفته شوند که در ادامه بحث می‌شود.

هدف پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در برابر ویروس‌ها مسدودکردن و توقف عفونت و حذف سلول‌های آلوده می‌باشد (شکل ۷-۱۶). عفونت با اینترفرون‌های نوع I به‌عنوان بخشی از ایمنی ذاتی و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در ایمنی تطبیقی پیشگیری می‌شود. وقتی عفونتی مستقر می‌شود، سلول‌های آلوده با سلول‌های NK در پاسخ ایمنی ذاتی و CTL در پاسخ ایمنی تطبیقی حذف می‌شوند.

ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها

سازوکارهای اصلی ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها شامل مهار عفونت با اینترفرون‌های نوع I و کشتن سلول‌های آلوده با میانجی‌گری سلول‌های NK می‌باشند. عفونت ایجاد شده ناشی از بسیاری از ویروس‌ها همراه با تولید اینترفرون‌های نوع I است که سلول‌های آلوده به‌ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسموسیتوئید آن‌ها را تولید می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). چندین مسیر بیوشیمیایی وجود دارند که ساخت اینترفرون را کلید می‌زنند (بازگشت به شکل ۱۶-۴). این مسیرها شامل شناسایی RNA و DNA ویروسی با TLRهای اندوزومی و فعال‌شدن گیرنده‌های شبیه RIG سیتوپلاسمی و مسیر STING به ترتیب با RNA و DNA ویروسی می‌باشند. این مسیرها با



شکل ۷-۱۶. پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد ویروس‌ها. A. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی درمقابل عفونت ویروسی. B. سازوکارهایی که ایمنی ذاتی و تطبیقی برای پیشگیری و ریشه‌کن‌سازی عفونت ویروسی عمل می‌کنند. ایمنی ذاتی با میانجی‌گری اینترفرون‌های نوع I انجام می‌شود که از عفونت جلوگیری می‌کنند و سلول‌های NK که سلول‌های آلوده را می‌کشند. ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها و CTLها صورت می‌گیرد که به‌ترتیب سبب توقف عفونت و کشتن سلول‌های آلوده می‌شوند.

فعال‌کردن آنزیم پروتئین کیناز سبب فعال‌شدن عامل رونویسی IRF، و رونویسی از ژن اینترفرون‌های نوع I اینترفرون‌های نوع I از همانندسازی ویروسی در هر دو سلول‌های آلوده و غیرآلوده جلوگیری می‌کند. سازوکارهای کارکرد آن‌ها در مهار همانندسازی ویروس در فصل چهارم بحث شد (شکل ۱۷-۴).

سلول‌های NK، دیگر سلول‌های آلوده به ویروس‌های گوناگون را از بین برده و سازوکار مهمی در ایمنی ضد ویروس‌ها به‌خصوص در اوایل عفونت و پیش از شروع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی فراهم نمایند. بروز مولکول‌های MHC کلاس I، اغلب در هنگام آلوده‌شدن سلول به ویروس و به‌عنوان یک سازوکار گریز از پاسخ‌های CTL،

کاهش می‌یابد یا متوقف می‌شود. این امر سلول‌های NK را برای کشتن سلول‌های آلوده، توانمند می‌سازد زیرا در غیاب MHC I سلول‌های NK از یک حالت پایه مهاری خارج‌شده و فعال می‌شوند.

ایمنی تطبیقی بر ضد ویروس‌ها

ایمنی تطبیقی بر ضد عفونت‌های ویروسی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها که اتصال و ورود ویروس به سلول‌های میزبان رامهار نموده ونیز CTL هایی که عفونت را با کشتن سلول‌های آلوده ریشه‌کن می‌نمایند، صورت می‌گیرد (شکل ۷-۱۶ را ببینید). کارآمدترین آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد هستند که در نتیجه واکنش‌های مراکز زایا وابسته به سلول T تولید شده‌اند (بازگشت به فصل ۱۲). آنتی‌بادی‌ها فقط بر ضد ویروس‌ها در طی مرحله خارج سلولی از زندگی این میکروب‌ها، کارآمد می‌باشند. ویروس‌ها در ابتدای مسیر عفونت در بیرون سلول یافت می‌شوند یعنی درست قبل از این‌که سلول‌های میزبان را آلوده کنند. هم‌چنین وقتی که آن‌ها از سلول‌های آلوده به واسطه جوانه‌زدن و یا مرگ سلول انتشار می‌یابند، در دسترس آنتی‌بادی‌ها قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی‌های ضدویروسی به پوشش ویروسی و نیز آنتی‌ژن‌ها کپسید متصل شده و به‌عنوان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده برای جلوگیری از اتصال ویروس و ورود به سلول‌های میزبان عمل می‌کنند. بنابراین، آنتی‌بادی‌ها از هر دو پدیده شروع عفونت و انتشار سلول به سلول ویروس‌ها جلوگیری می‌نمایند. آنتی‌بادی‌های ترشحی ایزوتایپ IgA برای خنثی‌کردن ویروس‌های تنفسی و روده‌ای بسیار مهم هستند. ایمن‌سازی خوراکی در مقابل پولیومیلیت (فلج اطفال) نیز از طریق ایمنی مخاطی، القاپذیر است. افزون بر خنثی‌سازی، آنتی‌بادی‌ها می‌توانند اجزای ویروس را اوپسونیزه کرده و سبب پاک‌سازی ویروس‌ها با بیگانه‌خوارها شوند. هم‌چنین فعال‌شدن کمپلمان به‌دنبال اثر آنتی‌بادی‌ها نقش مهمی در پیش‌برد بیگانه‌خواری و به‌طور احتمالی لیز ویروس‌هایی که دارای پوشش لیپیدی هستند، بازی می‌کند.

اهمیت ایمنی هومورال در دفاع در برابر عفونت ویروسی با مشاهداتی اثبات می‌شود که در آن‌ها مقاومت به نژاد خاصی از ویروس می‌تواند از هر دو مسیر ایجاد عفونت یا واکسیناسیون بر ضد همان نژاد حاصل شود. نمونه آن ویروس آنفلوانزا است که در معرض قرار گرفتن افراد با نوع سرولوژیک ویروس نمی‌توانند مقاومت آن‌ها را در برابر دیگر سروتیپ‌ها، تضمین نماید. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قادر به توقف عفونت ویروسی و انتشار سلول به سلول ویروس‌ها می‌باشند، اما زمانی که ویروس وارد سلول شد و شروع به همانندسازی در درون سلول نمود، دیگر در دسترس آنتی‌بادی‌ها نخواهد بود. بنابراین ایمنی هومورال القاشده در عفونت قبلی یا در پی واکسیناسیون، اگرچه می‌تواند فرد را در برابر عفونت ویروسی محافظت نماید اما نمی‌تواند به تنهایی عفونت مستقرشده را ریشه‌کن سازد.

حذف ویروس‌هایی که درون سلول‌ها مستقر هستند با میانجی‌گری CTL صورت می‌گیرد که سلول‌های عفونی را از بین می‌برند. هم‌چنانکه در فصل‌های گذشته بیان شد، کارکرد فیزیولوژیک اصلی CTL ها محافظت در برابر عفونت‌های ویروسی می‌باشد. بیش‌تر CTL های اختصاصی ویروس‌ها، سلول‌های T $CD8^+$ هستند که پپتیدهای سیتوزولی را که به‌طور معمول درون سلول ساخته شده و منشأ ویروسی نیز دارند شناسایی می‌کنند. این پپتیدها با مولکول‌های MHC نوع I عرضه می‌شوند. اگر سلول‌های آلوده، یک سلول بافتی باشد و سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای (APC) نباشد، مانند سلول دندریتیک، ممکن است سلول آلوده با سلول دندریتیک بلعیده شده، آنتی‌ژن‌های ویروسی را پردازش نموده و آن‌ها را به سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی عرضه کنند (بازگشت به شکل ۲۰-۶). تمایز کامل سلول‌های T $CD4^+$ کمکی و یا مولکول‌های کمک محرک بارزشده در سطح سلول‌های آلوده است (بازگشت به فصل ۱۱). همان‌طور که در فصل‌های نهم و یازدهم بحث شد، سلول‌های $CD8^+$ T در طول عفونت ویروسی دچار تکثیر فراوانی شده و این سلول‌های تکثیریافته اغلب برای تعداد کمی از پپتیدهای ویروسی اختصاصی هستند. برخی از سلول‌های T فعال‌شده به CTL های اجرایی تمایز می‌یابند و می‌توانند هر سلول هسته‌دار آلوده‌ای را از بین ببرند. آثار ضدویروسی CTL ها به‌طور عمده منجر

به ازبین بردن سلول‌های آلوده می‌شود. اما دیگر سازوکارها شامل فعال‌شدن نوکلئازها در سلول‌های آلوده که ژنوم ویروسی را تخریب کرده و ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ را سبب می‌شوند، که بیگانه‌خوارها را فعال نموده و ممکن است دارای برخی کارکردهای ضدویروسی باشند.

اهمیت CTLها در دفاع بر ضد عفونت‌های ویروسی با افزایش استعداد ابتلا به چنین عفونت‌هایی در بیماران و حیواناتی که در لنفوسیت‌های T خود نقص دارند و نیز با توجه به مشاهداتی که در مدل موشی می‌توان با انتقال انتخابی CTLهای اختصاصی ویروسی و محدود به MHC نوع I، موش را در برابر عفونت محافظت نمایند، اثبات شده است. گذشته از این بسیاری از ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی خود مانند گلیکوپروتئین‌های پوشش از جمله آنتی‌بادی‌ها می‌گریزند. اگرچه ممکن است سلول‌های آلوده بعضی از پروتئین‌های ویروسی را بسازند که بدون تغییر می‌باشند، بنابراین دفاع کارآمد بر ضد چنین ویروس‌هایی بر عهده سلول‌های CTL می‌باشد.

در عفونت‌های پنهان، DNA ویروسی در سلول میزبان باقی می‌ماند اما با ویروس همانندسازی نکرده و یا سلول آلوده را می‌کشد. پنهان شدن، اغلب حالتی از تعادل بین عفونت و پاسخ‌های ایمنی میزبان است. در چنین شرایطی CTLهای تولید شده در پاسخ به ویروس می‌توانند عفونت را کنترل کنند اما نمی‌توانند آن را ریشه‌کن نمایند. در نتیجه، ویروس در سلول‌های آلوده باقی مانده و گهگاه تا پایان زندگی فرد، همراه او می‌باشد. هرگونه نقص در پاسخ ایمنی میزبان می‌تواند سبب فعال‌شدن دوباره عفونت پنهان شده و به بروز ژن‌های ویروسی مسئول آثار سایتوپاتیک و نیز پخش شدن ویروس بیانجامد. این آثار سایتوپاتیک ممکن است شامل لیز سلول‌های آلوده یا تکثیر غیرقابل کنترل آن‌ها باشد. چنین عفونت‌هایی با ویروس اپشتین‌بار و چندین ویروسی DNAدار دیگر مانند خانواده هرپس ویروس‌ها شایع می‌باشند.

در برخی عفونت‌های ویروسی، آسیب بافتی ممکن است به سبب پاسخ CTL ها ایجاد شود. یک مدل تجربی که در آن آسیب ایجادشده به‌علت پاسخ ایمنی میزبان باشد، عفونت ویروسی لنفوکوریومننژیتیدیس (LCMV) است که با التهاب مننژهای طناب نخاعی موش همراه است. با وجود این‌که LCMV، سلول‌های مننژ را آلوده می‌کند اما آثار سایتوپاتیک ندارد و مسبب آسیب مستقیم به سلول‌های آلوده نمی‌شود. ویروس با تحریک تکامل CTLهای اختصاصی، سلول‌های مننژ را طی یک تلاش فیزیولوژیک، برای ریشه‌کن ساختن عفونت از بین می‌برد. بنابراین مننژیت در موش‌های سالم ایجاد می‌شود و موشی که نقص در سلول‌های T دارد، بیماری پیشرفت نمی‌کند و فقط ناقل ویروس می‌شود. در ظاهر این مشاهدات با آنچه در شرایط معمول رخ می‌دهد در تناقض باشند. زیرا افرادی که دچار کمبودهای ایمنی هستند نسبت به افراد سالم بر ضد بیماری‌های عفونی مستعدترند. آلودگی با ویروس هپاتیت B نیز در انسان تا اندازه‌ای مشابه LCMV موشی است. زیرا افراد مبتلا به کمبود ایمنی در صورت آلوده‌شدن با ویروس، بیمار نمی‌شوند اما به‌صورت ناقل در می‌آیند و می‌توانند عفونت را به دیگر افراد سالم انتقال دهند. کبد بیماران مبتلا به هپاتیت فعال حاد و مزمن حاوی تعداد زیادی از سلول‌های $CD8^+$ T است و CTLهای محدودل به MHC کلاس I و اختصاصی ویروس را می‌توان از بیوپسی‌های کبد جدا کرده و در شرایط in vitro تکثیر داد.

پاسخ‌های ایمنی بر ضد عفونت‌های ویروسی شاید از راه‌های دیگری نیز در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. نتیجه عفونت پایدار با برخی ویروس‌ها مانند هپاتیت B، به‌دنبال تشکیل مجموعه ایمنی در گردش شامل آنتی‌ژن‌های ویروسی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی است (بازگشت به فصل ۱۹). بنابراین مجموعه در رگ‌های خونی رسوب کرده و به واسکولیت سیستمیک منجر می‌شوند. برخی پروتئین‌های ویروسی، دارای توالی‌هایی از اسیدآمینه‌ها هستند که در برخی از آنتی‌ژن‌های خودی نیز حضور دارند و به‌علت این تقلید و شباهت مولکولی، ایمنی ضدویروسی منجر به پاسخ ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی نیز می‌گردد.

گریز ویروس‌ها از سیستم ایمنی

ویروس‌ها سازوکارهای فراوانی را برای فرار از سیستم ایمنی میزبان، در خود تکامل داده‌اند (جدول ۳-۱۶).

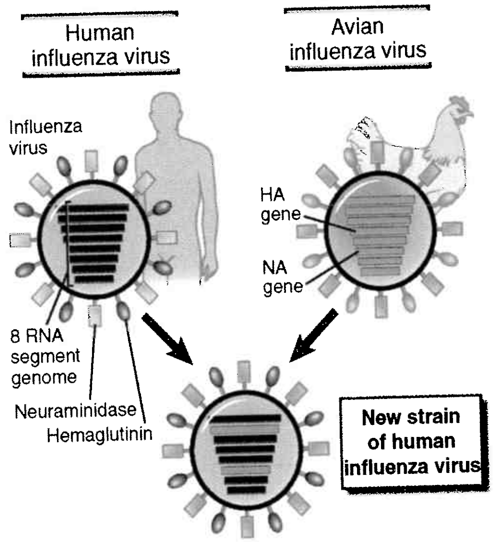
جدول ۳-۱۶ سازوکارهای گریز ویرو ایمنی

سازوکار گریز از سیستم ایمنی	مثال‌ها
تغییرات آنتی‌ژنی	آنفلوانزا، رینوویروس و HIV
مهار پردازش آنتی‌ژن	
مهار ناقل TAP	هرپس سیمپلکس ویروس (HSV)
برداشت مولکول‌های کلاس I از شبکه اندوپلاسمی	سایتومگالوویروس (CMV)
تولید مولکول‌های مشابه گیرنده سایتوکاین	واکسینیا، پاکس ویروس‌ها (IFN-γ,IL-1) سایتومگالوویروس (کموکاین)
تولید سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی	ویروس اپشتین‌بار (IL-10)
آلوده‌کردن، مرگ یا نقص کارکردی سلول‌های ایمنی	HIV
مهار فعال‌سازی کمپلمان	
فراخوانی عامل H	HIV
الحاق CD59 با پوشش ویروس	HIV، واکسینیا، CMV انسانی
مهار ایمنی ذاتی	
مهار دسترسی به حسگر RNA درون سلولی (RIG-I)	HIV، واکسینیا
مهار PKR (پیام‌رسانی از گیرنده IFN)	HSV ،HCV ،HIV و پولیو

نمونه‌هایی از سازوکارهای مختلف استفاده شده با ویروس‌ها برای ثبات آن‌ها در مقابل ایمنی میزبان فهرست شده‌اند. ER، شبکه اندوپلاسمی؛ HLV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ TAP، انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن.

- ***ویروس‌ها آنتی‌ژن‌های خود را تغییر می‌دهند و بنابراین پس از آن دیگر هدف پاسخ‌های ایمنی قرار نمی‌گیرند.*** شایع‌ترین آنتی‌ژن‌هایی که تحت تأثیر این تغییرات واقع می‌شوند، گلیکوپروتئین‌های سطحی هستند که آنتی‌بادی‌ها آن‌ها را شناسایی می‌کنند، اما اپی‌توپ‌های سلول T نیز امکان دارد دچار این تغییرات شوند. سازوکار اساسی تغییرات آنتی‌ژنیک شامل جهش‌های نقطه‌ای و نوترکیبی ژنوم RNA (در ویروس‌های RNAدار) می‌باشد که منجر به تغییرات آنتی‌ژنی کوچک و بزرگ می‌شود. این دو فرآیند مهم‌ترین نقش را در پخش‌شدن ویروس آنفلوانزا بر عهده دارند. دو آنتی‌ژن اصلی ویروس آنفلوانزا شامل هماگلوتینین (پروتئین «خار» ویروسی) و نورآمینیداز می‌باشد. ژنوم ویروسی می‌تواند دچار جهش‌هایی در ژن‌های رمزدهنده این پروتئین‌های سطحی شده و بدین ترتیب تنوع ایجادشده تغییر کم آنتی‌ژنیک[1] نامیده می‌شود. ژنوم قطعه قطعه RNA در ویروس‌های آنفلوانزا که به‌طور طبیعی گونه‌هایی از میزبان‌های مختلف را آلوده می‌کنند می‌توانند در گونه‌های میزبان، نوترکیبی انجام دهند که این ویروس‌های بازآرایش کرده (reassorted) می‌توانند با موش‌هایی که پیش‌تر شیوع داشتند، به‌طور کامل متفاوت باشند (شکل ۸-۱۶). بازآرایش ژن‌های ویروسی موجب تغییراتی اساسی در ساختمان آنتی‌ژنیک می‌شود که تغییر زیاد آنتی‌ژنیک[2] نامیده می‌شود و ویروس‌های متفاوتی مانند آنفلوانزای پرندگان یا نوع خوکی ایجاد می‌کند. به‌علت همین تغییرات آنتی‌ژنی، پاندمی‌های آنفلوانزا که در سال‌های ۱۹۱۸، ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ رخ داده‌اند، همگی با سویه‌های مختلف این ویروس به‌وجود آمده‌اند و پاندمی ۲۰۰۹ با H1N1 در نتیجه سویه‌ای بود که رشته‌های RNA ژنومی آن در میان سویه‌های اندمیک در خوک، پرنده و انسان نوترکیبی کرده بود که واریانت‌های ویروسی باهوش‌تر با فراوانی بیش‌تر به‌وجود می‌آیند. از آن‌جایی که سروتایپ‌های متعددی از رینوویروس‌ها وجود دارند در نتیجه، ایمنی‌زایی اختصاصی بر ضد سرماخوردگی روش پیشگیری مناسبی برای این بیماری نمی‌باشد. ویروس نقص ایمنی اکتسابی (HIV-1) که عامل بیماری ایدز است نیز توانایی بالایی در تغییر آنتی‌ژن‌های خود دارد (بازگشت به فصل ۲۱). در این شرایط، واکسیناسیون به‌منظور پیش‌گیری را باید بر ضد پروتئین‌های ویروسی ثابت و غیرمتغیر انجام داد.
- ***برخی ویروسی‌ها عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی واقع در سیتوزول را در کنار MHC نوع I مهار***

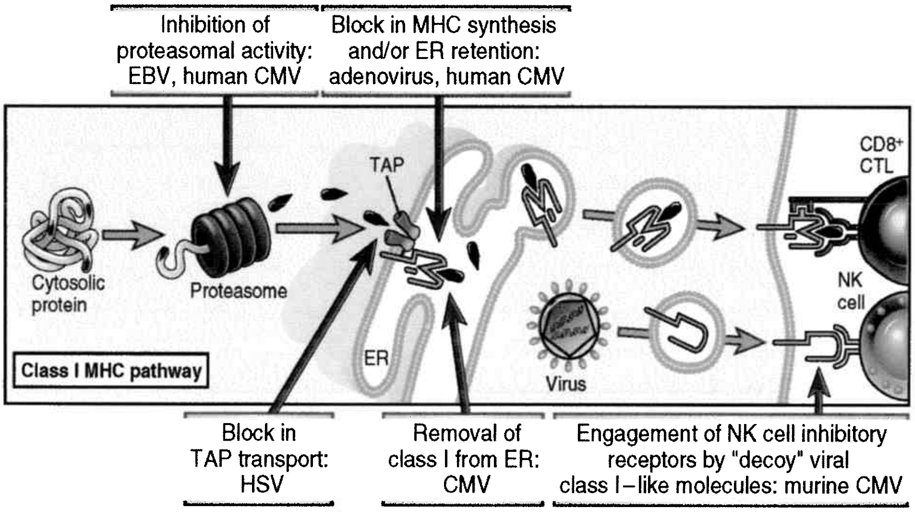
1. Antigenic drift
2. antigenic shift



شکل ۸-۱۶. تولید سویه‌های جدید ویروس آنفلوانزا یا نوترکیبی ژنتیکی (تغییر عمده آنتی‌ژنی). ژنوم ویروس آنفلوانزا حاوی هشت رشته RNA مجزاست که اجازه نوترکیبی ژنتیکی از طریق نوترکیبی قطعات در میزبان‌های مختلف مانند خوک، پرنده و انسان را که با دوسویه مختلف ویروس آلوده شده‌اند، فراهم می‌کند. این نوترکیبی‌های ژنتیکی، ویروس‌های جدیدی ایجاد می‌کند که به لحاظ آنتی‌ژنی به‌طور کامل متفاوت از پیش‌سازهای خود هستند و بنابراین قادر به گریز از سیستم ایمنی در تعداد بسیاری از میزبان‌هایی که به تازگی آلوده شده‌اند× می‌باشند. در مثال، ویروس آنفلوانزا H1N1 مسئول پاندمی سال ۲۰۰۹، از طریق نوترکیبی و یا کنار هم قرار گرفتن ویروس‌های خوک، پرندگان و انسان در خوک‌ها ایجاد شده و سپس دوباره به انسان متقل شده است.

می‌کنند. ویروس‌ها تعداد متنوعی از پروتئین‌ها را می‌سازند که قادر به مهار مراحل مختلف پردازش، انتقال و عرضه آنتی‌ژن‌ها هستند (شکل ۹-۱۶). مهار عرضه آنتی‌ژن سبب توقف فراهم‌آوری و روز مولکول‌های MHC نوع I پایدار و عرضه پپتیدهای ویروسی می‌شود. در نتیجه سلول‌های CTL و $CD8^+$ شناسایی و نابود شوند. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، سلول‌های NK با سلول‌های آلوده، به‌ویژه در غیاب مولکول‌های MHC کلاس I فعال می‌شوند. بعضی ویروس‌ها ممکن است پروتئین‌هایی را بسازند که به‌عنوان لیگاندهایی برای گیرنده‌های مهاری سلول NK عمل کنند و بنابراین از فعال شدن سلول NK جلوگیری می‌کنند.

- ***برخی از ویروس‌ها مولکول‌هایی تولید می‌کند که پاسخ‌های ایمنی میزبان را مهار می‌کنند.*** پاکس‌ویروس‌ها مولکول‌هایی را رمز می‌کنند که سلول‌های عفونی آن‌ها را ترشح کرده و به چندین سایتوکاین مانند IFN-γ، TNF، IL-1، IL-18 و کموکاین‌ها متصل می‌شوند. این پروتئین‌های ترشحی متصل شده به سایتوکاین می‌توانند به‌عنوان آنتاگونیست‌های رقابتی سایتوکاین‌ها عمل کنند، ویروس اپشتین بار، پروتئینی می‌سازد که هومولوگ IL-10 است و بنابراین فال‌شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را مهار کرده و در نتیجه سیستم ایمنی را سرکوب می‌کند. این نمونه‌ها ممکن است تنها بخش کوچکی از مولکول‌های مهارکننده ایمنی را نمایان کنند. شناسایی این مولکول‌ها، این احتمال جالب را بر می‌انگیزد که ویروس‌ها ژن‌هایی را به‌دست آورده‌اند که مهارکننده‌های درونزاد (منشأ میزبانی) را رمز می‌کنند. به نظر می‌رسد ویروس‌ها این فرآیند را طی عبور و مرور از میزبان‌های انسانی به‌دست آورده باشند و بنابراین برای آلوده‌کردن و کلونیزه شدن در انسان‌ها تکامل یافته‌اند.
- ***برخی عفونت‌های مزمن ویروسی، همراه با شکست پاسخ‌های CTL هستند که به عفونت‌های ویروسی اجازه زنده ماندن می‌دهد.*** مطالعات درباره عفونت مزمن لنفوکوریومننژیتیدیس در موش‌ها نشان می‌دهد که این نوع نقص ایمنی می‌تواند در نتیجه فعال‌شدن مسیرهای مهاری سلول‌های T مانند مسیر PD-1 باشد که در حالت طبیعی برای حفظ تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی به‌کار می‌رود (بازگشت به شکل ۳-۱۱). بنابراین ویروس‌ها می‌توانند یاد بگیرند که چگونه سازوکارهای طبیعی تنظیم پاسخ‌های ایمنی را به‌کار گرفته و این مسیرها را در سلول‌های T فعال کنند. این پدیده خستگی نامیده



شکل ۹-۱۶. سازوکارهایی که ویروس‌ها به کمک آن‌ها پردازش و عرضه آنتی‌ژن را مهار می‌کنند. شکل، عرضه آنتی‌ژن را به همراه مولکول‌های MHC نوع I نشان می‌دهد و نمونه‌هایی از ویروس‌هایی که مراحل مختلف این مسیر را متوقف می‌کنند در شکل آمده است. CMV، سیستومگالوویروس؛ EBV، اپشتین بار ویروس؛ ER، شبکه اندوپلاسمی؛ HSV، ویروس هرپس سیمپلکس؛ TAP، انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن.

می‌شود و به این موضوع اشاره می‌کند که پاسخ‌های ایمنی می‌توانند در مقابل ویروس‌ها آغاز شوند اما در مرحله نابالغ خاموش می‌شوند. مدارکی در دست است که نشان می‌دهد خستگی سلول $CD8^+$ T در عفونت‌های ویروسی انسانی مزمن، مانند HIV و عفونت ویروس هپاتیت، رخ می‌دهد.

- ***ویروس‌ها شاید سلول‌های صلاحیت‌دار ایمنی را آلوده کرده یا از بین برده و یا غیرفعال نمایند.*** نمونه واضح آن ویروس HIV است که با آلوده ساختن و حذف سلول‌های $CD4^+$ T که محرک اصلی پاسخ‌های ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند، باقی بماند.

ایمنی بر ضد انگل‌ها

در واژه‌شناسی بیماری‌های عفونی، عفونت انگلی به عفونت ایجادشده با انگل‌های حیوانی مانند تک‌یاخته‌ها، کرم‌ها و انگل‌های خارج بدن (مانند کنه‌ها و جرب‌ها) گفته می‌شود. امروزه این انگل‌ها نسبت به دیگر ارگانیسم‌های عفونی، آمار مرگ‌ومیر و بیماری شدیدتری را به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه به خود اختصاص می‌دهند. برآورد می‌شود که نزدیک به ۳۰ درصد جمعیت جهان از آلودگی‌های انگلی رنج می‌برند. مالاریا فقط سالانه حدود ۱۰۰ میلیون نفر از مردم سراسر جهان را مبتلا کرده و سالیانه مسئول مرگ نزدیک به ۵۰۰،۰۰۰ نفر می‌باشد. این معضل بداشت عمومی، علت اصلی توجه زیاد ایمنی بر ضد انگل‌ها و به‌وجود آمدن ایمونوپارازیتولوژی به‌عنوان شاخه‌ای مجزا از علم ایمنی‌شناسی می‌باشد.

بیش‌تر انگل‌ها چرخه زندگی پیچیده‌ای را می‌گذرانند که بخشی از آن در انسان (یا دیگر مهره‌داران) رخ می‌دهد و بخشی دیگر آن نیز در میزبان‌های واسط مانند مگس‌ها، کنه‌ها و حلزون‌ها اتفاق می‌افتد. انسان‌ها به‌طور معمول از طریق میزبان‌های حد واسط آلوده یا قرارگرفتن در محیط مشترک با آن‌ها آلوده می‌شوند. برای نمونه، مالاریا و تریپانوزومیازیس از طریق نیش حشرات و شیستوزومیازیس از طریق تماس با آب‌هایی که حلزون‌های آلوده در آن ساکن هستند، به انسان منتقل می‌شوند. بیش‌تر

عفونت‌های انگلی در نتیجه ایمنی ذاتی ضعیف و توانایی انگل‌ها برای فرار از حذف شدن کامل با پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، به‌صورت مزمن بارز می‌شوند. از این گذشته، بسیاری از داروهای ضدانگلی در کشتن این موجودات ناکارآمد می‌باشند. افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کند به‌علت تماس مداوم به‌طور مکرر به شیمی‌درمانی نیاز پیدا می‌کنند و چنین درمان‌هایی اغلب به‌دلیل هزینه زیاد و مشکلات حمل و نقل خاص این داروها غیرممکن می‌باشد.

ایمنی ذاتی بر ضد انگل‌ها

اگرچه که تک‌یاخته‌های مختلف و انگل‌های کرمی نشان داده‌اند که سازوکارهای ایمنی ذاتی مختلف را فعال می‌کنند اما این ارگانیسم‌ها اغلب قادر به بقا و همانندسازی در میزبان خود هستند. چرا که آن‌ها به‌خوبی سازگاری یافته و یا بر ضد دفاع میزبان مقاوم شده‌اند. پاسخ ایمنی ذاتی اصلی در مقابل تک‌یاخته‌ها همان بیگانه‌خواری است اما تعداد بسیاری از این تک‌یاخته‌ها نسبت به بیگانه‌خواری مقاوم بوده و حتی می‌توانند درون ماکروفاژها همانندسازی کنند. برخی از تک‌یاخته‌های نیز می‌توانند با بروز مولکول‌های سطحی با TLRها شناسایی شده و بیگانه‌خوارها را فعال کنند. گونه‌های **پلاسموديوم** (تک‌یاخته‌ای که عامل مالاریا می‌باشد)، **توکسوپلاسما گوندی** (عامل توکسوپلاسموز) و گونه‌های **کریپتوسپوریدیوم** (عامل اصلی اسهال در بیماران آلوده به HIV) می‌توانند با بروز فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکوزیله شده، TLR2 و TLR4 را فعال نمایند. هم‌چنین بیگانه‌خوارها ممکن است به کرم‌ها حمله کرده و مواد کشنده میکروبی خود را برای کشتن ارگانیسم‌هایی که برای بیگانه‌خواری بزرگ هستند، ترشح کنند. در هر صورت تعداد بی‌شماری از کرم‌ها که دارای پوشش ضخیم هستند بر ضد سازوکارهای سلول‌کشی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مقاومند و یا اینکه بزرگ‌تر از آن هستند که هدف بیگانه‌خواری قرار گیرند. برخی کرم‌ها ممکن است مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال کنند. همان‌طور که در ادامه بحث خواهد شد، انگل‌هایی که از میزبان‌های آلوده جدا شده‌اند، به نظر می‌رسد که بر ضد لیز کمپلمان نیز مقاومت داشته باشند.

ایمنی تطبیقی بر ضد انگل‌ها

تک‌یاخته‌ها و کرم‌های مختلف تفاوت‌های زیادی در ویژگی‌های ساختاری، بیوشیمیایی، چرخه زندگی و سازوکار بیماری‌زایی دارند. بنابراین شگفت‌آور نیست که انگل‌های مختلف پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متفاوتی را به راه بیاندازند (جدول ۴-۱۶). برخی تک‌یاخته‌های بیماری‌زا، درون سلول‌های میزبان زنده می‌مانند و ایمنی حفاظتی در برابر این عوامل به‌واسطه سازوکارهایی مشابه با باکتری‌های درون سلولی و ویروس‌ها می‌باشد. در مقابل، متازواً (مانند کرم‌ها) در بافت‌های خارج سلولی مستقر می‌شوند و پاک‌سازی آن‌ها اغلب به انواع خاصی از پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته است.

سازوکار دفاعی اصلی در مقابل تک‌یاخته‌هایی که درون ماکروفاژها زنده می‌مانند، ایمنی سلولی به‌ویژه فعال‌شدن ماکروفاژها با سایتوکاین‌های مشتق از سلول‌های T_H1 است. عفونت موش یا لیشمانیاماژور، تک‌یاخته‌ای که درون اندوزوم‌های ماکروفاژ زنده می‌ماند، از جمله مثال‌هایی است که نشان می‌دهد چطور پاسخ‌های T_H1 یا T_H2 مقاومت یا استعداد ابتلا به بیماری را تعیین می‌کنند (بازگشت به شکل ۶-۱۶). مقاومت در برابر این عفونت مرتبط با فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T_H1 اختصاصی لیشمانیا است که با تولید IFN-γ و فعال کردن ماکروفاژها، انگل‌های درون سلولی را تخریب می‌کند. برعکس، فعال‌شدن سلول‌های T_H2 با این تک‌یاخته‌ها سبب افزایش بقا و تداوم ویروس و بدترشدن آسیب‌های می‌شود. چرا که سایتوکاین‌های T_H2 دارای فعالیت‌های سرکوب‌کنندگی برای ماکروفاژها می‌باشد. یک نمونه خوب از این تفاوت و گوناگونی در عفونت‌های **لیشمانیا** در نژادهای موشی خالص (inbred) مختلف دیده می‌شود. اغلب نژادهای درون‌زاد موش به عفونت لیشمانیا ماژور مقاوم هستنداما موش نژاد BALB/C و برخی نژادهای مرتبط دیگر به‌شدت حساس بوده و اگر با مقدار کافی از انگل‌ها آلوده شوند، خواهند مرد. پس از عفونت، نژادهای حساس به لیشمانیازیس کشنده بیش‌تر IL-4 می‌سازند. تقویت پاسخ‌های T_H1 و یا مهار پاسخ‌های رده T_H2 در نژادهای حساس، مقاومت آن‌ها را بر ضد عفونت افزایش می‌دهد. سازوکارهای چنین تفاوت بارزی، بین نژادهای موشی هنوز مشخص نشده است.

جدول ۴-۱۶ پاسخ‌های ایمنی بر ضد انگل‌های بیماری‌زا

انگل	بیماری	سازوکارهای اصلی ایمنی حفاظتی
پروتوزوا (تک‌یاخته‌ها)		
گونه‌های پلاسمودیوم	مالاریا	آنتی‌بادی‌ها و CTLهای $CD8^+$
لیشمانیادونووانی	لیشمانیازیس (جلدی- مخاطی- منتشر)	سلول‌های T_H1 $CD4^+$ ماکروفاژها را برای کشتن انگل‌های بلعیده‌شده فعال می‌کنند
تریپانوزوم بروسئی	تریپانوزومیازیس آفریقایی	آنتی‌بادی‌ها
آنتامباهیستولیتیکا	آمیبیازیس	آنتی‌بادی‌ها، بیگانه‌خواری
متازوآ		
گونه‌های شیستوزوما	شیستوزومیازیس	کشته‌شدن با ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها
فیلاریا نظیر ووشریا بانکروفتی	فیلاریازیس	ایمنی سلولی، نقش آنتی‌بادی‌ها

تک‌یاخته‌هایی که درون سلول‌های مختلف میزبان همانندسازی کرده و این سلول‌ها را لیز می‌کنند، پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌بادی و CTL را شبیه با ویروس‌های سایتوپاتیک تحریک می‌کنند. نمونه چنین تک‌یاخته‌هایی، انگل مالاریاست که به‌طور عمده در گلبول‌های قرمز و سلول‌های کبدی در طول چرخه زندگی خود ساکن می‌شود. سال‌های زیادی تصور می‌شد که سازوکار اصلی دفاع در مقابل مالاریا، آنتی‌بادی‌ها هستند اما اکنون مشخص شده است که پاسخ‌های CTL در برابر انگل‌هایی که در سلول‌های کبدی ساکن هستند، مهم‌ترین دفاع بر ضد انتشار این تک‌یاخته درون سلولی محسوب می‌شوند. نشان داده شده است که در بسیاری از عفونت‌های با تک‌یاخته‌ها مانند مالاریا: توکسوپلاسموز، و کریپتوسپوریدیازیس، سایتوکاین IFN-γ محافظت‌کننده است.

دفاع بر ضد بسیاری از عفونت‌های کرمی با میانجی‌گری فعال‌شدن سلول‌های T_H2 می‌باشد که سبب تولید آنتی‌بادی‌های IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌شوند. کرم‌ها می‌توانند سبب تحریک تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی به رده سلول‌های اجرایی T_H2 شده و این سلول‌ها IL-4 و IL-5 ساخته و سبب تولید IgE و اتصال آن به گیرنده Fcε (FcεR) در سطح ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها شوند. IL-5 نیز سبب تکامل ائوزینوفیل‌ها و فعال‌شدن آن‌ها می‌شود. IgE انگل‌ها را می‌پوشاند و ائوزینوفیل‌ها به IgE متصل‌شده و برای تخلیه محتویات گرانولی خود که موجب تخریب کرم‌ها می‌شوند، فعال می‌گردند (بازگشت به فصل ۲۰). هم‌چنین ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها برای بیرون راندن انگل‌ها از روده با یکدیگر فعالیت‌های ترکیبی انجام می‌دهند (بازگشت به شکل ۹-۱۰). بیرون رانده‌شدن برخی نماتودهای روده‌ای ممکن است در نتیجه سازوکارهای وابسته به IL-4 مانند حرکات دودی افزایش یافته باشد که نیازمند IgE نیستند.

هم‌چنین پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر انگل‌ها می‌تواند به آسیب‌های بافتی منجر شود. برخی انگل‌ها و فرآورده‌های تولیدی آن‌ها تحریک پاسخ‌های گرانولوماتوز را به همراه فیبروز به‌دنبال دارند. تخم‌های **شیستوزوما مانسونی** می‌توانند در کبد رسوب کرده و با فعال‌کردن سلول‌های T $CD4^+$ و ماکروفاژها واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) را القا کنند. این واکنش‌ها نیز سبب تشکیل گرانولوم اطراف تخم‌ها می‌شوند. ویژگی غیرمعمول این گرانولوم‌ها به‌ویژه در موش‌ها همراهی آن با پاسخ‌های T_H2 است (گرانولوم‌ها به‌طورکلی با پاسخ‌های رده T_H1 بر ضد آنتی‌ژن‌های پایدار القا می‌شود (بازگشت به فصل ۱۹). چنین گرانولوماهایی که ناشی از سلول‌های T_H2 می‌باشند، می‌توانند اطراف تخم‌های شیستوزوما را احاطه کنند، اما فیبروز شدید که همراه این پاسخ سلولی مزمن به‌وجود می‌آید موجب اختلال در جریان خون سیاهرگی در کبد، افزایش فشار ورید باب و سیروز گردد. در فیلاریازیس

لنفاوی، قرار گرفتن انگل‌ها در رگ‌های لنفاوی منجر به پاسخ‌های ایمنی مزمن سلولی و در نهایت فیبروز می‌شود. فیبروز نیز به انسداد لنفاوی و ادم لنفی شدید می‌انجامد. عوارض عفونت انگلی مزمن و پایدار اغلب همراه با تشکیل مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های انگلی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی بروز می‌کند. این مجموعه‌ها در رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیوی رسوب کرده و به‌ترتیب واسکولیت و نفریت ایجاد می‌نماید (بازگشت به فصل ۱۹). بیماری مجموعه ایمنی در شیستوزومیازیس و مالاریا مشاهده می‌شود.

جدول ۵-۱۶ سازوکارهای گریز انگل‌ها از سیستم ایمنی

سازوکار گریز از سیستم ایمنی	مثال‌ها
تغییرات آنتی‌ژنی	تریپانوزوم و پلاسمودیوم
مقاومت اکتسابی به کمپلمان، CTLها	شیستوزوم‌ها
مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان	فیلاریا (ثانویه بر انسداد رگ‌های لنفاوی) و تریپانوزوم‌ها
ریزش آنتی‌ژنی	انتاموبا

CTL= لنفوسیت سلول‌کش

گریز انگل‌ها از پاسخ‌های ایمنی

انگل‌ها از طریق کاهش ایمنی‌زایی خود و نیز مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان از دسترس سیستم ایمنی فرار می‌کنند. انگل‌های مختلف روش‌های بسیار کارآمدی را برای مقاومت در برابر سیستم ایمنی در طول تکامل به‌دست آورده‌اند (جدول ۵-۱۶).

- انگل‌ها آنتی‌ژن‌های سطحی خود را در طول چرخه زندگیشان در میزبان‌های مهره‌دار تغییر می‌دهد. دو شکل از این تغییرات آنتی‌ژنی به‌خوبی تعریف و شناسایی شده‌اند. نخستین شکل آن تغییرات اختصاصی مرحله‌ای در بروز آنتی‌ژن است. به‌طور مثال، انگل‌ها در دوران بلوغ زندگی خود آنتی‌ژن‌هایی را تولید می‌کنند که در مقایسه با آنتی‌ژن‌های مرحله عفونی متفاوت هستند. برای نمونه، مرحله اسپوروزوئیت عفونی انگل‌های مالاریا به لحاظ آنتی‌ژنی متفاوت از مروزوئیت‌هایی هستند که در میزبان ساکن بوده و مسئول عفونت مزمن می‌باشند. به محض اینکه سیستم ایمنی به عفونت ایجادشده با اسپوروزوئیت‌ها پاسخ می‌دهد، انگل‌هایی که تمایز یافته‌اند، آنتی‌ژن‌های جدیدی را بارز کرده و از این پس هدف پاسخ‌های ایمنی قرار نمی‌گیرند. دومین نمونه‌ای که قابل توجه‌تر می‌باشد، تغییرات آنتی‌ژنی در انگل‌ها می‌باشد و تغییرات مداومی است که در آنتی‌ژن‌های سطحی اصلی تریپانوزوم‌های افریقایی مانند **تریپانوزوم بروسی** و **تریپانوزوم رودزینس** رخ می‌دهد. تغییرات مداوم آنتی‌ژنی در تریپانوزوم‌ها به‌طور عمده در نتیجه تغییرات برنامه‌ریزی شده در بروز ژن‌های رمزدهنده آنتی‌ژن‌های سطحی آن‌ها می‌باشد. افراد آلوده دوره‌های موج‌مانندی از حضور انگل‌ها در خون (پارازیتمی) را نشان می‌دهند و در هر دوره، انگل‌ها از آنتی‌ژنی به‌خصوص استفاده می‌کنند که با آنتی‌ژن دوره قبلی متفاوت است. بنابراین، به محض اینکه میزبان آنتی‌بادی در مقابل انگل‌ها می‌سازد، ارگانیسمی متفاوت به لحاظ آنتی‌ژنی ظاهر می‌شود و در طی یک عفونت بیش از صد دوره پارازیتمی موجی شکل می‌تواند اتفاق بیافتد. نتیجه این تغییرات آنتی‌ژنی در انگل‌ها آن است که نمی‌توان به‌طور کارآمدی افراد را بر ضد این نوع عفونت‌ها واکسینه کرد.
- انگل‌ها در طول سکونت خود در میزبان مهره‌دار بر ضد سازوکارهای ایمنی اجرایی مقاوم می‌شوند. شاید بهترین مثال لاروهای شیستوزوما باشد که به ریه حیوانات آلوده مهاجرت کرده و در طی این مهاجرت پوششی اطراف خود دارند که در برابر تخریب کمپلمان و CTLها مقاوم می‌باشد. اساس بیوشیمیایی این تغییر ناشناخته است.
- تک‌یاخته‌ها ممکن است از طریق زندگی کردن درون سلول‌های میزبان و یا تکامل کیست‌های مقاوم بر ضد سلول‌های ایمنی خود را از سیستم ایمنی پنهان نگهدارند. برخی از انگل‌های کرمی در مجرای رود ساکن می‌شوند و از دید سازوکارهای اجرایی ایمنی سلولی پنهان می‌مانند. هم‌چنین پوشش آنتی‌ژنی انگل‌ها به‌طور خودبه‌خودی یا پس از اتصال به

آنتی‌بادی اختصاصی جدا می‌شود. ریزش این آنتی‌ژن‌ها سبب می‌شود که انگل‌ها به حمله بعدی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها، مقاوم شوند. **انتاموبا هیستولیتیکا** تک‌یاخته‌ای است که دارای ریزش آنتی‌ژنی بوده و نیز می‌تواند در مجرای روده بزرگ به کیست تبدیل شود.

- انگل‌ها پاسخ‌های ایمنی میزبان را با سازوکارهای مختلفی مهار می‌کنند. در شیستوزومیازیس شدید کبد و طحال و در عفونت‌های فیلاریایی، آنرژی سلول‌های T بر ضد آنتی‌ژن‌های انگلی مشاهده شده است. سازوکارهای بی‌پاسخی ایمونولوژیک در این عفونت‌ها به‌خوبی شناخته نشده است. در فیلاریازیس لنفاوی، آلودگی گره‌های لنفی همراه با تخریب ساختار آن‌ها به اختلال سیستم ایمنی نسبت داده می‌شود. برخی انگل‌ها مانند **لیشمانیا**، تکامل سلول‌های T تنظیمی را تحریک می‌کنند و این سلول‌ها نیز تا جایی که اجازه بقا و پایداری انگل را فراهم کند سبب مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. سرکوب ایمنی منتشر و غیراختصاصی نیز در مالاریا و تریپانوزومیازیس آفریقایی دیده می‌شود. این اختلال ایمنی به تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌گر ایمنی از ماکروفاژها و سلول‌های T فعال‌شده ونقص در فعال‌سازی سلول T نسبت داده می‌شود.

پیامدهای معضلات انگلی برای بهداشت و توسعه اقتصادی، ویرانگر می‌باشند. سال‌ها است که تلاش‌ها برای ساخت واکسن‌های کارآمد بر ضد این عفونت‌ها به‌طور فعالی دنبال می‌شود. اگرچه پیشرفت در این زمینه کندتر از حد انتظار بوده است، اما روشن‌شدن سازوکارهای اساسی پاسخ‌های ایمنی بر ضد انگل‌ها و روش‌های گریز آن‌ها از سیستم ایمنی، امیدهای فراوانی برای آینده پدید آورده است.

شیوه‌های ساخت واکسن

تولد ایمنی‌شاسی را به‌عنوان یک علم می‌توان از زمان واکسیناسیون موفقیت‌آمیزی دانست که ادوارد جنر در سال ۱۷۹۶ بر ضد بیماری آبه به ثبت رساند. اهمیت ایمنی‌زایی پیشگیری‌کننده بر ضد بیماری‌های عفونی با این واقعیت که برنامه‌های جهانی واکسیناسیون به ریشه‌کن‌سازی کامل یا تا حدودی کامل بسیاری از این بیماری‌ها در کشورهای توسعه یافته انجامیده است، به بهترین شکل مشخص می‌شود. (بازگشت به جدول ۱-۱). اصل بنیادی واکسیناسیون این است که به نوعی بتوان از شکل ضعیف‌شده یا کشته‌شده عامل عفونی و یا بخشی از میکروب که موجب بیماری نشود استفاده نمود اما پاسخ ایمنی محافظتی را بر ضد عفونت با نوع زنده و بیماری‌زای همان میکروب ایجاد نماید.

موفقیت واکسیناسیون در ریشه‌کنی بیماری‌های عفونی به چندین ویژگی میکروب‌ها وابسته می‌باشد. واکسن‌ها زمانی کارآمد هستند که عامل عفونی، حالت نهفتگی ایجاد نکند یا دچار تغییرات آنتی‌ژنی زیادی نشود و یا این‌که به هیچ وجه تغییر آنتی‌ژنی نداشته باشد، و یا در پاسخ‌های ایمنی میزبان تداخل ایجاد نکند. واکسیناسیون کارآمد در برابر میکروب‌هایی مانند HIV دشوار است، زیرا ویروس مورد نظر عفونت نهفته پایداری ایجاد کرده و به‌شدت متغیر است. واکسن‌ها به‌طور تقریبی بر ضد عفونت‌هایی که محدود به انسان بوده و مخازن حیوانی ندارند، بسیار کارآمد می‌باشند.

بیش‌تر واکسن‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند از طریق القای ایمنی هومورال عمل می‌کنند. آنتی‌بادی تنها سازوکارهایی ایمنی هستند که بر ضد عفونت‌ها از طریق خنثی‌کردن و پاک‌سازی میکروب‌ها پیش از این‌که به جایگاه هدف خود در میزبان برسند عمل می‌کنند. بهترین واکسن‌ها آن‌هایی هستند که تکامل پلاسماسل‌هایی با طول عمر زیاد که آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند. نیز سلول‌های B خاطره را تحریک می‌کنند. این شکل از پاسخ‌های ایمنی هومورال به بهترین مشکل خود با واکنش‌های مراکز زایا تحریک می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲) و نیازمند کمک‌رسانی سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند.

در بخش بعدی، روش‌های مورد استفاده برای واکسیناسیون و مزایا و معایب اصلی آن‌ها را به‌طور خلاصه بیان می‌کنیم (جدول ۶-۱۶).

جدول ۶-۱۶ انواع واکسن‌ها

نوع واکسن	مثال‌ها
باکتری زنده ضعیف‌شده یا کشته‌شده	BCG، وبا
ویروس زنده ضعیف‌شده	پولیو، هاری
واکسن زیرواحد (آنتی‌ژنی)	توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری
واکسن کونژوگه	هموفیلوس آنفلو انزا، پنوموکوک
واکسن مصنوعی	هپاتیت (پروتئین‌های نوترکیب)
ناقلین ویروسی	موارد بالینی آنتی‌ژن‌های HIV در ناقل canarypox (آبله قناری)
واکسن‌های DNA	کارآزمایی‌های بالینی برای چندین عفونت در دست انجام است

واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده و غیرفعال

واکسن‌ها شامل میکروب‌های غیربیماری‌زا و دست‌نخورده‌ای هستند که از تیمار این میکروب‌ها با شیوه‌ای که دیگر قادر به ایجاد بیماری نباشند، ساخته می‌شوند (یعنی حدت آن‌ها کاهش یافته باشد) یا این‌که آن‌ها را می‌کشند در حالی که ایمنی‌زایی آن‌ها حفظ شود. مزیت اصلی واکسن‌های میکروبی ضعیف‌شده آن است که این واکسن‌ها همه پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی (هر دو نوع پاسخ هومورال و سلولی) مربوط به میکروب را تحریک کرده و در نتیجه شیوه ایده‌الی برای القای ایمنی محافظتی به حساب می‌آیند. لویی پاستور برای نخستین‌بار باکتری‌های زنده اما ضعیف‌شده را معرفی کرد و نشان داد که آن‌ها می‌توانند ایمنی اختصاصی ایجاد کنند. واکسن‌های باکتریایی کشته‌شده یا ضعیف‌شده که امروزه استفاده می‌شوند. مصونیت محدودی را ایجاد کرده و فقط برای مدت کوتاهی کارآمد هستند. واکسن‌های زنده ضعیف‌شده به‌طور معمول کارآمدتر هستند: فلج اطفال، سرخک و تب زرد، سه نمونه خوب از این نوع واکسن‌ها می‌باشند. فراوان‌ترین رویکرد جهت ساخت ویروس‌های ضعیف شده، پاساژ مکرر آن‌ها در محیط کشت سلول است. به‌تازگی، برای این منظور موتانت‌های حساس به حرارت و حذف ژن نیز تولید شده‌اند. واکسن‌های ویروسی اغلب ایمنی اختصاصی طولانی مدتی ایجاد می‌کنند و به همین علت ایمنی‌زایی در دوران کودکی برای محافظت در طول عمر فرد، مناسب است. نگرانی اصلی واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده، بی‌خطر و سالم بودن آن‌ها است. واکسن خوراکی ضعیف‌شده فلج اطفال به‌طور تقریبی این بیماری را ریشه‌کن کرده است اما در موارد نادر ویروس موجود در واکسن دوباره فعال‌شده و خود موجب فلج اندام فرد می‌شود. در حقیقت، دستاورد واکسیناسیون جهانی به‌وجود آوردن مشکلی، اگرچه نادر، به نام بیماری القاشده توسط واکسن می‌باشد که فراوانی وقوع آن از بیماری ایجاد شده از راه طبیعی آن، بیش‌تر می‌باشد. با بازگشتن به همان واکسن ویروسی کشته‌شده می‌توان از عهده این مشکل اساسی و ریشه‌کنی آن، به در آمد.

یک واکسن غیرفعال‌شده با استفاده گسترده که برای بهداشت عمومی اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارد، واکسن آنفلوانزا می‌باشد. ویروس آنفلوانزا در جنین تخم‌مرغ رشد می‌کند. دو شکل از این واکسن وجود دارد. شایع‌ترین نوع آن واکسن غیرفعال (کشته‌شده) تری‌والان است که در Flu shot استفاده شده و به‌صورت درون ماهیچه‌ای کاربرد دارد. سه نوع از شایع‌ترین نژادهای مشکل‌ساز آنفلوانزا در هر سال انتخاب شده و در حالت واکسن به‌کار می‌روند. نوع دوم واکسن آنفلوانزا شامل سه نژاد مشابه است، اما واکسن به شکل ویروس‌های زنده ضعیف‌شده بوده و به‌صورت اسپری بینی تجویز می‌شود.

واکسن‌های آنتی‌ژنی (زیرواحد) خالص

واکسن‌های زیرواحد متشکل از آنتی‌ژن‌های خالص شده از میکروب‌ها یا سموم غیرفعال است که به‌طور معمول همراه با همیار استفاده می‌شود. کاربرد کارآمد آنتی‌ژن‌های خالص به‌عنوان واکسن برای جلوگیری از بیماری‌هایی است که با سموم باکتری ایجاد می‌شوند. سموم می‌توانند خواص مضر خود را با وجود حفظ ایمنی‌زایی از دست بدهند و چنین شبه‌سم‌هایی «توکسوئیدهایی» پاسخ‌های کارآمد و قوی آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. دیفتری و کزاز، دو مورد از عفونت‌هایی هستند که با وجود تهدید حیات فرد به‌شکل وسیعی کنترل شده‌اند و علت اصلی موفقیت این واکسن‌ها

ایمن‌سازی کودکان یا توکسوئید باکتری بوده است. واکسن‌های تشکیل شده از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی باکتریایی بر ضد پنوموکوک و **هموفیلوس آنفلوانزا** به‌کار می‌روند. از آن‌جایی که پلی‌ساکاریدها از آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول‌های T هستند آن‌ها به‌طور معمول پاسخ‌هایی با میل پیوندی کم از آنتی‌بادی‌ها را بر می‌انگیزند و احتمال دارد ایمنی‌زایی ضعیفی در کودکان داشته باشد (در این گروه پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی مستقل از سلول T وجود ندارد). پاسخ‌های ایمنی شامل آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد حتی در کودکان به‌طور احتمالی در مقابل آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی با جفت‌شدن آن‌ها همراه با پروتئین‌ها برای تشکیل واکسن‌های کونژوگه به‌وجود می‌آیند. چنین واکسن‌هایی مشابه کونژوگه‌های هاپتن ـ حامل عمل کرده و کاربردی عملی در ایجاد پاسخ‌های سلول B و T در همراهی با یکدیگر ایفا می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۲). واکسن‌های هموفیلوس آنفلوانزا پنوموکوک و مننگوکوک نمونه‌هایی از واکسن‌های کونژوگه به‌شمار می‌روند که در حال حاضر به‌کار می‌روند. واکسن‌های پروتئینی خالص نیز می‌توانند پاسخ‌هایی شامل سلول‌های T کمکی و آنتی‌بادی را برانگیزند اما نمی‌توانند سلول‌های سلول‌کش T را تحریک کنند. به همین دلیل، برخلاف واکسن‌های میکروبی ضعیف‌شده، پروتئین‌ها و پپتیدهای اگزوژن در مسیر عرضه آنتی‌ژن به MHC نوع I کارآمد نبوده و این واکسن‌ها نمی‌توانند پپتیدها را از سطح مولکول‌های MHC نوع I کارآمد نبوده و این واکسن‌ها نمی‌توانند پپتیدها را از سطح مولکول‌های MHC نوع I جدا و جابه‌جا کنند. در نتیجه، واکسن‌های پروتئینی به‌طور کارآمدی با سلول‌های T $CD8^+$ محدود به MHC نوع I شناسایی نمی‌شوند.

واکسن‌های ساخته‌شده از آنتی‌ژن مصنوعی

یکی از اهداف پژوهش در زمینه واکسن‌ها، شناسایی آنتی‌ژن‌ها یا اپی‌توپ‌هایی از آنتی‌ژن‌های میکروبی با حداکثر ایمنی‌زایی، سنتز آن‌ها در آزمایشگاه و استفاده از آنتی‌ژن‌های مصنوعی به‌عنوان واکسن می‌باشد امروزه می‌توان از طریق اطلاعات توالی‌های نوکلئوتیدی، به توالی‌های پروتئینی آنتی‌ژن‌های میکروبی دست یافت و با استفاده از فن‌آوری DNA نوترکیب مقدار زیادی از پروتئین را تهیه نمود. واکسن‌های ساخته‌شده از آنتی‌ژن‌های حاصل از DNA نوترکیب، در حال حاضر برای ویروس هپاتیت، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس بیماری تب برفکی (عامل بیماری‌زای اصلی برای احشام) پاپیلوماویروس انسانی و روتاویروس به‌کار می‌روند. در مورد پرکاربردترین این واکسن‌ها یعنی واکسن پاپیلوماویروس انسانی، پروتئین‌های نوترکیب ویروسی از چهار سویه HPV ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ به‌دست می‌آیند که در مخمر ساخته‌شده و با یک همیار، ترکیب می‌شوند. سویه‌های ۶ و ۱۱ HPV شایع‌ترین علت زگیل و سویه‌های ۱۶ و ۱۸ شایع‌ترین علت سرطان گردن رحم می‌باشند.

واکسن‌های ویروسی زنده با کمک ویروس‌های نوترکیب

یکی دیگر از روش‌های ساخت واکسن، وارد نمودن ژن‌های رمزدهنده آنتی‌ژن‌های میکروبی به درون ویروس غیرسایتوپاتیک و آلوده‌ساختن افراد با این ویروس است. بنابراین، ویروس به‌عنوان منبع آنتی‌ژن در هر فرد تلقیح‌شده عمل می‌کند. مزیت مهم ناقلین ویروسی این است که همانند دیگر ویروس‌های زنده انواع پاسخ‌های ایمنی به‌ویژه پاسخ‌های CTL قوی را القا می‌کنند. تاکنون رایج‌ترین ناقل در این تکنیک ویروس واکسینیا بوده است. تلقیح چنین ویروس نوترکیبی به بسیاری از گونه‌های حیوانات، هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی را که بر ضد آنتی‌ژن ساخته شده (و البته بر ضد آنتی‌ژن‌های ویروسی واکسینیا) بر می‌انگیزد. مشکل اصلی ناقل‌های ویروسی آن است که ویروس‌ها احتمال دارد سلول‌های مختلف میزبان را آلوده کنند و با وجود این‌که بیماری‌زا نیستند آنتی‌ژن‌هایی تولید کنند که سبب تحریک پاسخ‌های CTL شده و سلول‌های آلوده میزبان را از بین ببرند. این موارد و دیگر نگرانی‌های سالم بودن این واکسن‌ها، استفاده وسیع از ناقلین ویروسی برای واکسیناسیون را محدود کرده است.

واکسن‌های DNA

یک روش جالب واکسیناسیون، بر پایه یک مشاهده غیرمنتظره بنا گذاشته شد. تلقیح پلاسمیدی که حاوی DNA مکمل (cDNA) رمزدهنده آنتی‌ژن پروتئینی است،

می‌تواند پاسخ‌های هومورال و سلولی قوی و بلندمدتی را بر ضد آنتی‌ژن به راه اندازد. احتمال دارد برخی از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) مانند سلول‌های دندریتیک به این پلاسمید آلوده شده و cDNA پس از رونویسی و ترجمه، به پروتئین ایمنی‌زایی می‌انجامد که پاسخ‌های اختصاصی را بر می‌انگیزد. پلاسمیدهای باکتریایی غنی از نوکلئوتیدی CpG غیرمتیله می‌باشند. با گیرنده‌های TLR9 در سطح ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها شناسایی شده، می‌توانند با ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی سبب تقویت ایمنی اختصاصی گردند (بازگشت به فصل ۴). بنابراین واکسن‌های DNA پلاسمیدی حتی هنگامی که بدون همیار تجویز شوند نیز کارآمد می‌باشند. توانایی نگهداری DNA بدون یخچال کاربرد این روش را محتمل می‌کند. اگرچه، واکسن‌های DNA برخلاف انتظار در موارد بالینی چندان کارآمد واقع نشدند و عواملی که کارآیی این واکسن‌ها را به‌ویژه در انسان تعیین می‌کنند هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند.

همیارها و تعدیل‌کننده‌های ایمنی

آغاز پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی به همراهی آنتی‌ژن‌ها با همیارها نیازمند است. بیش‌تر همیارها با افزایش بروز مولکول‌های کمک محرک و تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-12 که رشد و تمایز سلول‌های T را به‌دنبال دارد. پاسخ‌های قدرتمندی از ایمنی ذاتی ایجاد می‌کنند. باکتری‌های کشته‌شده با حرارت، همیاری قوی هستند که به‌طور معمول در حیوانات آزمایشگاهی به‌کار می‌روند. با این وجود التهاب موضعی شدیدی که چنین همیارهایی ایجاد می‌کنند مانع استفاده از آن‌ها در انسان شده است. به‌تازگی، تلاش‌های زیادی به ساخت همیارهای بی‌خطر و کارآمد برای انسان معطوف شده است، تنها دو نمونه از این‌ها برای بیماران تأیید شده‌اند. مانند ژل هیدروکسید آلومینیوم (که به نظر می‌رسد پاسخ سلول B را تحریک می‌کند) و فرمولاسیون‌های لیپیدی که اسکوالن نامیده شده و بیگانه‌خوارها را فعال می‌کند. البته نوعی جایگزین برای همیار هم وجود دارد و آن این است که آنتی‌ژن‌ها را همراه با مواد طبیعی تجویز کرد که بتوانند پاسخ‌های سلول T را تحریک کنند. برای مثال، استفاده از IL-12 در واکسن‌ها سبب ایجاد ایمنی سلولی قدرتمندی می‌شود. همان‌طور که اشاره شد DNA پلاسمیدی فعالیت شبه همیاری ذاتی دارد و می‌توان مولکول‌های کمک محرک (مانند مولکول‌های B7) یا سایتوکاین‌ها را در واکسن‌های DNA پلاسمیدی وارد کرد. چنین ایده‌های جذابی هم‌اکنون در حد آزمایش باقی مانده‌اند.

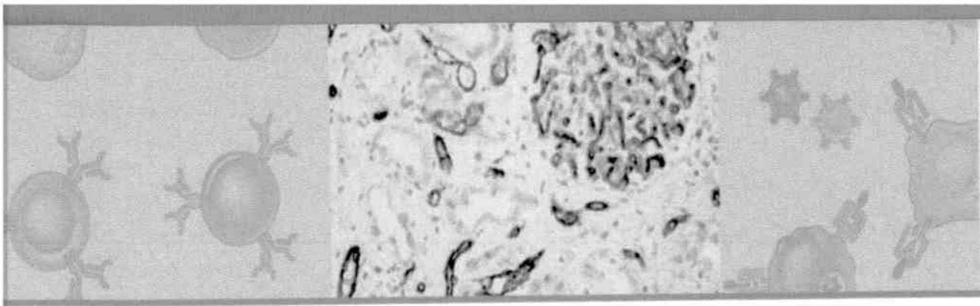
ایمنی‌سازی غیرفعال

ایمنی محافظتی را می‌توان با ایمنی‌سازی غیرفعال نیز انتقال داد که این کار با انتقال آنتی‌بادی‌های اختصاصی صورت می‌گیرد. در زمینه بالینی، ایمن‌سازی غیرفعال شایع‌ترین روش به‌کار رفته برای درمان فوری بیماری‌های کشنده‌ای نظیر کزاز که با سموم ایجاد می‌شوند و نیز برای حفاظت در برابر بیماری هاری و هپاتیت مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های ضد سم مار می‌توانند پس از مارگزیدگی‌های سمی تجویز شده و جان فرد را نجات دهند. ایمنی غیرفعال تداوم اندکی دارد زیرا میزبان با ایمنی‌زایی فعال پاسخ نمی‌دهد و مصونیت تا زمانی که آنتی‌بادی تزریق شده در بدن فرد حضورداشته باشد، ادامه خواهد داشت. از طرفی، ایمن‌سازی غیرفعال خاطره ایمنی ایجاد نمی‌کند. بنابراین افراد ایمن‌شده بر ضد برخوردهای بعدی با سم یا میکروب، دیگر ایمن نخواهند بود.

چکیده

- برهم‌کنش سیستم ایمنی بر ضد عوامل عفونی رابطه متقابل و فعالی است بین سازوکارهای میزبان که قصد ریشه‌کنی عفونت را دارند و استراتژی‌هایی که میکروب‌ها برای مقابله با سازوکارهای دفاعی قدرتمند سیستم ایمنی، ادامه بقا و پایداری خود به‌کار می‌گیرند. انواع مختلف عوامل عفونی، پاسخ‌های ایمنی متفاوتی را تحریک کرده و از سازوکارهای ویژه‌ای برای فرار از سیستم ایمنی سبب ایجاد آسیب بافتی و بیماری می‌شود.

- ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی با بیگانه‌خوارها و سیستم کمپلمان (مسیر فرعی و لکتین) انجام می‌پذیرد.
- اساسی‌ترین پاسخ ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی، آنتی‌بادی‌های اختصاصی هستند که باکتری‌ها را برای بیگانه‌خواری اوپسونیزه نموده و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند. سموم تولیدشده از این باکتری‌ها با آنتی‌بادی‌های اختصاصی خنثی می‌شوند. برخی از سموم باکتریایی، محرک‌های قوی تولید سایتوکاین‌ها هستند و این سایتوکارین‌ها مسئول اغلب آسیب‌های سیستمیک در عفونت‌های شدید و سیستمیک میکروبی به‌شمار می‌روند.
- ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون سلولی با ماکروفاژها انجام می‌پذیرد. بااین‌حال، باکتری‌های درون سلولی قادر به بقا و تکثیر در سلول‌های میزبان نظیر بیگانه‌خوارها می‌باشند. زیرا آن‌ها مجهز به سازوکارهایی برای مقاومت در برابر از بین رفتن در درون بیگانه‌خوارها هستند.
- ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های درون سلولی به‌طور اساسی ایمنی سلولی است که سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال‌کننده ماکروفاژها (مانند DTH) و نیز CTLهای $CD8^+$ لیزکننده سلول‌های آلوده را شامل می‌شود. ویژگی پاسخ آسیب‌رسان عفونت‌های ایجادشده با این باکتری‌ها، التهاب گرانولومایی می‌باشد.
- پاسخ محافظتی بر ضد قارچ‌ها شامل ایمنی ذاتی با میانجی‌گری نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ایمنی سلولی تطبیقی و ایمنی هومورال است، قارچ‌ها، به‌طور معمول به‌راحتی با بیگانه‌خوارها و سیستم ایمنی سالم حذف می‌شوند زیرا که عفونت‌های قارچی منتشر در بیش‌تر موارد در افراد دچار نقص ایمنی به‌وجود می‌آیند.
- ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها را اینترفرون‌های نوع I و سلول‌های NK میانجی‌گری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در مراحل اولیه عفونت و نیز در مراحل انتهایی یعنی در وقت آزادشدن ویروس‌ها از سلول‌های آلوده‌ای که لیز می‌شوند، عمل کرده و از ورود ویروس به درون سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. در برابر عفونت‌های استقراریافته ویروسی، لیز سلول‌های آلوده با CTLها می‌باشد. CTLها حتی زمانی که ویروس آلوده‌کننده به خودی خود آسیب‌رسان نباشد، در ایجاد آسیب و آسیب بافتی شرکت می‌کنند. ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژن‌های خودی، مهار عرضه آنتی‌ژن و تولید مولکول‌های سرکوب‌کننده ایمنی از پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌گریزند.
- انگل‌ها مانند تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها، عفونت‌های مزمن و پایداری ایجاد می‌کنند؛ زیرا ایمنی ذاتی در برابر آن‌ها ضعیف بوده و انگل‌ها از چندین سازوکار برای فرار و مقاومت بر ضد ایمنی اختصاصی استفاده می‌کنند. تنوع ساختاری و آنتی‌ژنی انگل‌های بیماری‌زا باعث می‌شود تا پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ناهمگونی را تحریک نمایند. تک‌یاخته‌هایی که در درون سلول میزبان زندگی می‌کنند با ایمنی سلولی نابود می‌شوند، در حالی که کرم‌ها با آنتی‌بادی IgE و ائوزینوفیل‌ها و نیز دیگر لکوسیت‌ها از بین می‌روند. انگل‌ها با تغییر آنتی‌ژن‌های خودی در طی سکونت در بدن میزبان مهره‌دار با کسب مقاومت در برابر سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی و با پوشاندن و ریزش آنتی‌ژن‌های سطحی خود از سیستم ایمنی می‌گریزند.
- واکسیناسیون استراتژی قدرتمندی برای پیشگیری از عفونت‌ها می‌باشد. کارآمدترین واکسن‌ها آن‌هایی هستند که بتوانند آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد و نیز سلول‌های خاطره‌ای را برانگیزند. رویکردهای بسیاری برای کاربرد بالینی واکسیناسیون وجود دارند و برای عفونت‌های گوناگون در حال انجام می‌باشند.



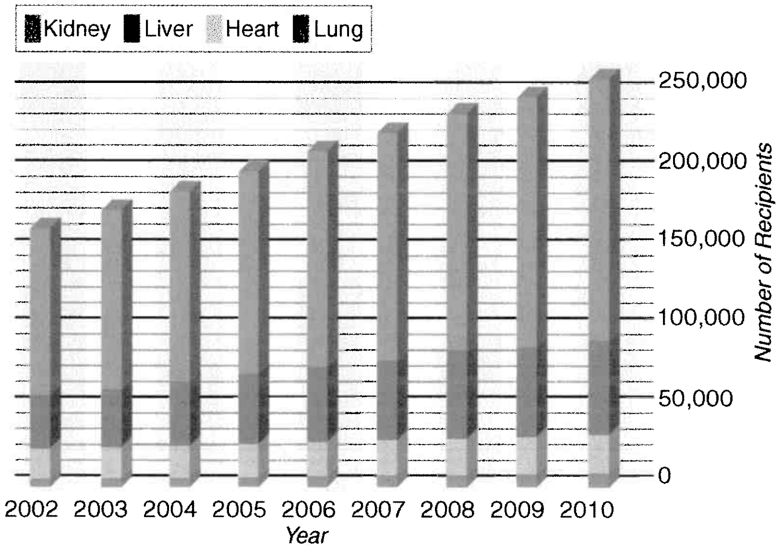
فصل
۱۷

ایمنی‌شناسی پیوند

پیوند عضو به‌طور گسترده‌ای برای درمان و جایگزینی اعضا و بافت‌های از کار افتاده با اعضا و بافت‌های سالم انجام می‌شود. از نظر عملی، پیوند عضو به روند برداشت سلول، بافت یا اعضا، به نام عضو پیوندی[1]، از یک فرد و قراردادن آن در بدن (به‌طور معمول) فرد دیگر گفته می‌شود. شخصی که پیوند را می‌دهد دهنده[2] و فردی که عضو را می‌گیرد گیرنده[3] یا میزبان نامیده می‌شود. اگر پیوند در جایگاه آناتومیک خود قرار گیرد، آن را انتقال عضو اُرتوتوپیک[4] و اگر عضو در جایگاه متفاوتی قرار گیرد آن را انتقال عضو هتروتوپیک[5] می‌گویند. انتقال خون[6] که انتقال سلول‌های گردش خون و یا پلاسما از فردی به فرد دیگر است، نیز نوعی پیوند می‌باشد. پیوند عضو برای درمان بیماری‌های انسان در ۴۵ سال گذشته به‌طور یکنواخت افزایش یافته است. پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، کلیه، کبد و قلب امروزه به‌طور گسترده‌ای به کار می‌رود و پیوند دیگر اعضای مانند ریه‌ها و پانکراس رو به افزایش است (شکل ۱-۱۷). هر ساله در ایالات متحده بیش از ۳۰ هزار کلیه، قلب، ریه، کبد و پانکراس پیوند می‌شوند. افزون بر این، امکان پیوند بسیاری دیگر از اعضا یا سلول‌ها مانند سلول‌های بنیادی بافت‌ها، در دست تلاش است.

پس از آنکه بر چالش تکنیکی پیوند اعضا از لحاظ جراحی چیره شدیم، روشن شد که سد اصلی پیوند اعضا،

1. Graft
2. Donor
3. Recipient
4. Orthotopic
5. Heterotopic
6. Transfusion



شکل ۱-۱۷. ساکنین ایالات متحده که با اعضا پیوندی کارا، زندگی می‌کنند، ۲۰۱۰-۲۰۰۲.

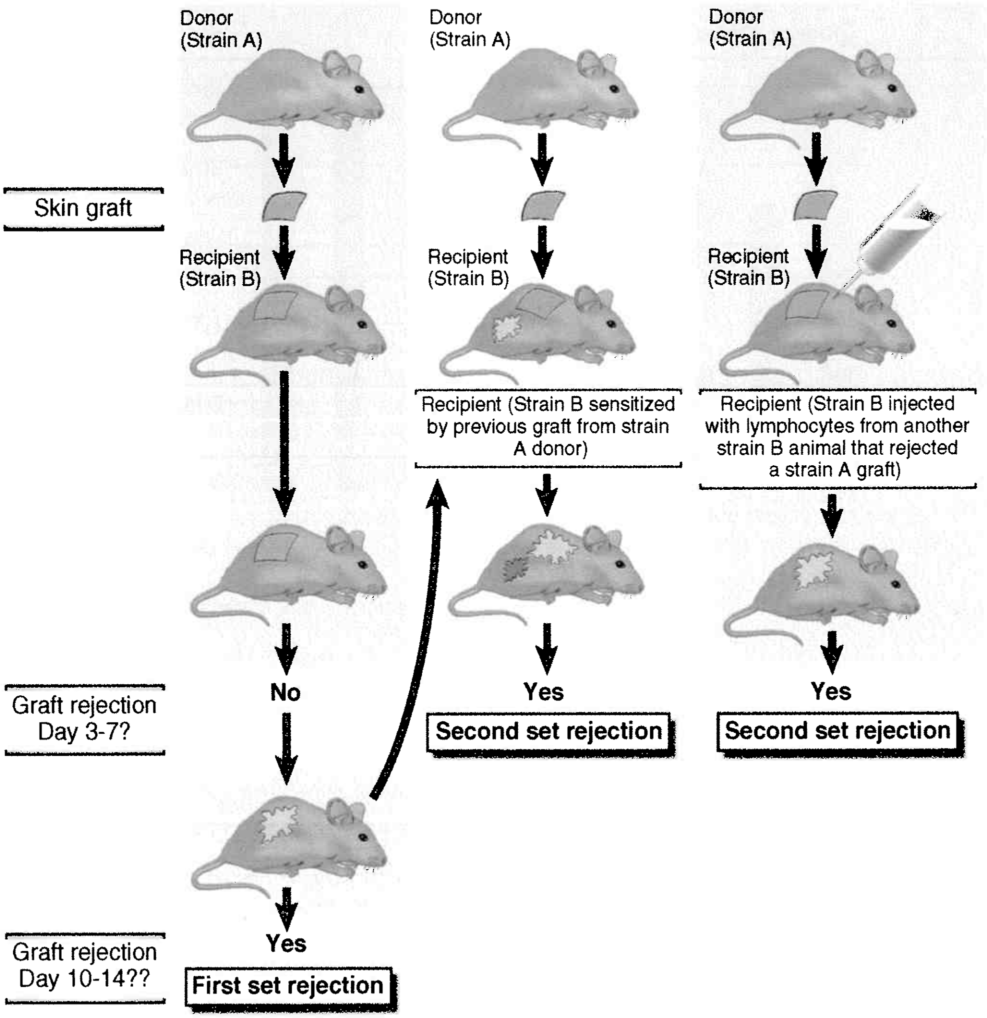
پاسخ ایمنی بر ضد بافت‌های پیوندی است. بر عکس، کنترل این پاسخ ایمنی، کلید موفقیت در پیوند می‌باشد. آگاهی از این موارد به گسترش ایمنی‌شناسی پیوند به‌عنوان یک نظم و ترتیب خاص درون یک موضوع وسیع‌تر ایمنی‌شناسی منجر شد و همه آن‌ها در این فصل بررسی می‌شوند.

ویژگی‌های کلی ایمنی‌شناسی پیوند

بر پایه مطالعات آزمایشگاهی و مشاهدات بالینی، امروز چندین اصل به اثبات رسیده است که برای واکنش‌های پیوند و نه دیگر پاسخ‌های ایمنی به کار می‌روند. این اصول در ادامه به‌طور خلاصه تقدیم‌تان می‌گردد.

پیوند سلول یا بافت از یک فرد به فرد دیگر که از نظر ژنتیکی یکسان نیستند، همواره منجر به رد عضو پیوند یافته به‌علت پاسخ ایمنی تطبیقی خواهد شد. این مشکل نخستین‌بار وقتی مشخص شد که تلاش‌ها برای جایگزینی پوست آسیب‌دیده بیماران دچار سوختگی از دهندگان غیرخویشاوند به‌طور کامل ناموفق بود؛ دچار نکروز گردیده و پس زده می‌شد. شکست در پیوند، پیتر مداوار[1] و دیگر پژوهشگران را به مطالعه پیوند پوست در مدل‌های حیوانی وادار نمود. این آزمایشات ثابت نمود که شکست پیوند پوست به‌علت واکنش‌های التهابی است که به آن رد پیوند[2] می‌گویند. نتیجه آن‌که رد پیوند پیامد پاسخ ایمنی تطبیقی است که این حقیقت حاصل آزمایشاتی بود که اثبات نمودند، مشخصه روند رد پیوند خاطره و اختصاصی بودن است و با میانجی‌گری لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود (شکل ۲-۱۷). برای نمونه، رد پیوند ۱۰ تا ۱۴ روز پس از اولین پیوند عضو از دهنده به یک گیرنده (به نام رد پیوند اولیه) و سریع‌تر از آن پس از پیوند عضو برای بار دوم از همان دهنده به همان گیرنده (به نام رد پیوند ثانویه) روی می‌دهد. این حالت مؤید آن است که در گیرنده خاطره‌ای برای عضو پیوندی ایجاد شده است. افرادی که عضو پیوندی از یک دهنده را رد نموده‌اند پیوند عضوی دیگر از همان دهنده، نه دهنده دیگر، را با سرعت بیش‌تری رد می‌نمایند که این امر حاکی از آن است که روند رد پیوند از نظر ایمونولوژیکی اختصاصی می‌باشد. این نتایج تجربی به‌طور بالینی در انتقال پیوند نیز در نسل‌های بعدی دیده می‌شود. شاید از

1. Peter Medawar 2. Rejection



شکل ۲-۱۷. رد اولیه و ثانویه آلوگرافت. نایج آزمایش‌ها نشان می‌دهند که رد پیوند ویژگی‌های پاسخ ایمنی تطبیقی مانند خاطره، را دارد با میانجی‌گری لنفوسیت‌ها روی می‌دهد. موش خالص نژاد B (در تصاویر سمت چپ) پیوند از موش خالص A را با پاسخ اولیه ایمنی رد خوهد کرد. موش خالص نژاد B در صورتی که به دلیل گرفتن پیوند قبلی از موش خالص A حساس شده باشد، پیوند را با پاسخ ایمنی ثانویه رد خواهد نمود (تصویر میانی). این آزمایش نشان می‌دهد که رد پیوند خاطره ایمنی دارد. موش خالص نژاد B که پیش‌تر با تزریق لنفوسیت‌های موش خالص B دیگری که پیوندی از موش خالص A را رد نموده است، حساس شده باشد، اگر پیوند را از موش خالص نژاد A دریافت کند با پاسخ ایمنی ثانویه (تصویر سمت راست) پیوند را پس می‌زند که بیان‌گر نقش لنفوسیت‌ها در پس زدن پیوند و خاطره ایمنی است. موش خالص نژاد B با دریافت پیوند از نژاد خالص A حساس شده است. پیوند از نژاد سوم غیرمرتبط را با پاسخ اولیه ایمنی رد خواهد کرد که بیان‌گر یکی دیگر از ویژگی‌های سیستم ایمنی تطبیقی یعنی اختصاصی بودن پاسخ می‌باشد (نشان داده نشده است). پیوندهای هم‌ژن (syngenic) هرگز رد نخواهند شد (نشان داده نشده است).

روشن‌ترین مدارک نشان‌دهنده رد پیوند که نوعی پاسخ ایمنی تطبیقی می‌باشد، آن است که توانایی سریع رد پیوند را می‌توان با لنفوسیت‌ها از فرد حساس شده به میزبان مبتدی انتقال داد.

ایمن‌شناسان که در زمینه انتقال عضو کار می‌کنند، برای توصیف سلول‌ها و بافت‌هایی که در فرآیند پیوند عضو شرکت دارند، واژه‌های مشخصی به‌کار می‌برند. پیوند بافت فرد به خودش را پیوند خودی[1] می‌گویند. پیوند بین دو فرد همسان از نظر ژنتیکی را پیوند هم‌ژن[2] و پیوند بین افراد مختلف یک گونه را پیوند آلوژن[3] (یا آلوگرافت[4]) می‌نامند. پیوند بین افراد از گونه‌های مختلف را پیوند گزنوژن[5] (یا گزنوگرافت[6]) می‌گویند. مولکول‌هایی که در آلوگرافت‌ها در نقش بیگانه شناسایی می‌شوند، آلوآنتی‌ژن[7] و آن‌هایی که در گزنوگرافت‌ها شناسایی می‌شوند، موسوم به گزنوآنتی‌ژن[8] می‌باشند. لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌هایی که با آلوآنتی‌ژن‌ها یا گزنوآنتی‌ژن‌ها واکنش می‌دهند به ترتیب آلوراکتیو (واکنش‌گر با غیرخودی) و گزنوراکتیو (واکنش‌گر با گونه دیگر) گفته می‌شود.

بیش‌تر این فصل بر پیوند آلوژن تمرکز دارد، زیرا تاکنون به‌طور رایج‌تری انجام گرفته و دانش ما از آن، نسبت به پیوند گزنوژن که در پایان این فصل به اختصار پیرامون آن بحث می‌شود، بیش‌تر می‌باشد. در اینجا به هر دو زمینه ایمنی‌شناسی پایه و بعضی از جنبه‌های بالینی عملی پیوند خواهیم پرداخت. در نهایت، این فصل را با بحث پیرامون پیوند سلول‌های بنیادی خونساز که در آن با مشکلات خاصی روبه‌رو می‌شویم که در پیوند اعضای توپر (solid) با آن برخورد نمی‌کنیم، به پایان می‌رسانیم.

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آلوگرافت‌ها

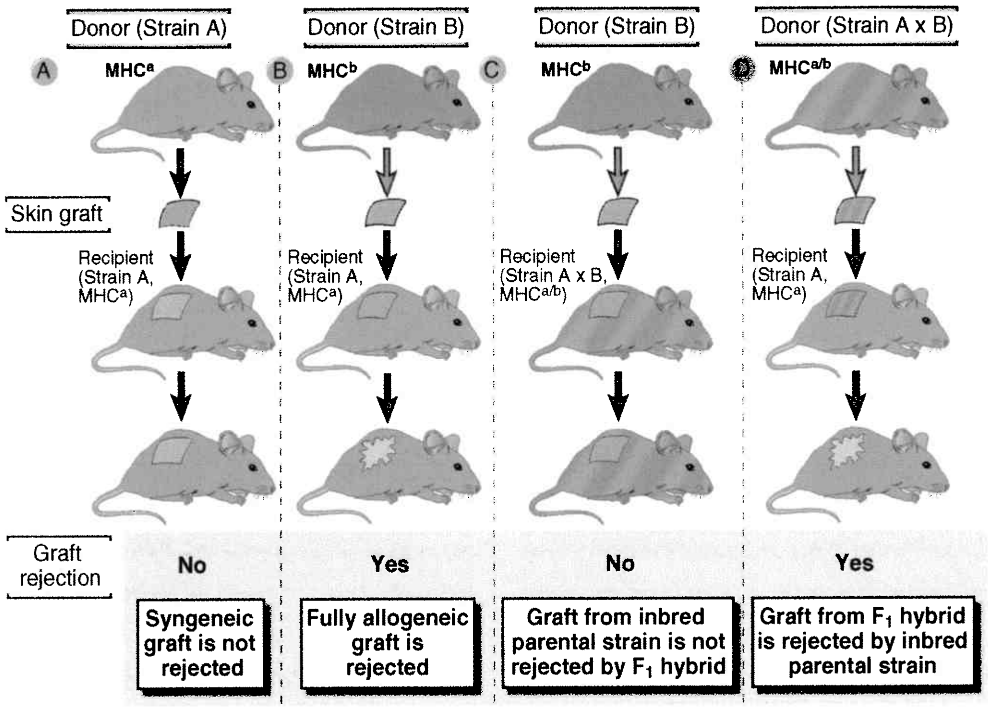
آلوآنتی‌ژن‌ها هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال را برمی‌انگیزند. در این بخش سازوکارهای مولکولی و سلولی شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها با تأکید بر ماهیت آنتی‌ژن‌های پیوند پاسخ‌های آلوژن را تحریک می‌کنند و نیز ویژگی‌های لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده را بحث خواهیم کرد.

ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها

آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را در برابر آلوگرافت‌ها تحریک می‌کنند، پروتئین‌های سازگاری بافتی رمز شده با ژن‌های پلی‌مورف می‌باشند که در میان افراد متفاوت است. هم‌چنان‌که در فصل ۶ بحث کردیم. تمام نژادهای حیوانی خالص (inbred) از لحاظ ژنتیکی همسان می‌باشند و برای همه ژن‌ها، هوموزیگوت می‌باشد (به‌جز کروموزوم‌های جنسی در حیوانات نر). در مقابل، حیوانات خالص از نژادهای مختلف و افرادی که از گونه‌های ناخالص (outbred) می‌باشند (به‌جز دوقلوهای همسان) در ژن‌هایی که به ارث می‌برند مانند ژن‌های سازگاری بافتی، تفاوت دارند. قوانین پایه ایمنی‌شناسی پیوند که برای نخستین‌بار از آزمایشات گسترده انجام گرفته بر روی موش‌های تعریف شده از لحاظ ژنتیکی، به اثبات رسید؛ در ادامه گفته می‌شود (شکل ۳-۱۷).

- سلول‌ها یا اعضای پیوندشده بین افراد که از نظر ژنتیکی یکسان هستند (دوقلوهای یکسان یا اعضای همان نژاد خالص حیوانات) هرگز رد نمی‌شوند.
- سلول‌ها یا اعضای پیوندشده بین افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان نیستند و یا اعضای نژادهای خالص یک‌گونه، همیشه رد می‌شوند.
- نسل حاصل از آمیزش دو نژاد خالص مختلف، پیوندهای دریافتی از والدین خود را رد نمی‌کنند. به بیان دیگر نسل (A×B) F1، پیوندهای دریافتی از نژاد A یا B را رد نمی‌کنند (این قانون در پیوند مغز استخوان زیر پاگذارده می‌شود که در ادامه در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت).
- پیوند بافت از نسل حاصل از آمیزش بین دو نژاد خالص مختلف به هر والد به‌طور تقریبی همواره رد می‌شود. به بیان دیگر پیوند بافت از حیوانات نسل (A×B) F1 به هر یک از حیوانات نژاد A یا B رد می‌شود.

1. Autologous graft
2. Syngeneic graft
3. Allogeneic graft
4. Allograft
5. Xenogeneic graft
6. Xenograft
7. Alloantigens
8. Xenoantigens



شکل ۳-۱۷. ژنتیک رد پیوند. در این تصویر دو نژاد خالص موشی با رنگ‌های متفاوت، هاپلوتایپ‌های مختلفی از MHC دارند. آلل‌های MHC در فرزندان حاصل از آمیزش نژاد A و B به‌صورت هم‌غالب بروز می‌کنند و بنابراین این موش‌ها با طرح مشترک نمایش داده شده‌اند. پیوندهای هم‌ژن رد نمی‌شوند **(A)**. پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) همیشه رد می‌شود **(B)**. پیوند از والدین A یا B به فرزندان F1 (A×B) رد نمی‌گردد **(C)**. اما پیوند از فرزندان به هر یک از والدین رد خواهد شد (D). این پدیده‌ها به دلیل این واقعیت است که فرآورده‌های ژن MHC مسئول رد پیوند می‌باشند. تنها در صورتی پیوندها رد می‌شوند که نوعی از MHC را بروز دهند (با رنگ سبز یا نارنجی نشان داده شده است) که توسط موش گیرنده بروز پیدا نمی‌کند.

چنین نتایجی پیشنهاد می‌کنند که مولکول‌های پلی‌مورف و هم غالب از لحاظ بروز ژن مسئول ایجاد رد پیوند می‌باشند. واژه پلی‌مورف به این واقعیت اشاره دارد که این آنتی‌ژن‌های پیوند در افراد یک گونه (به‌غیر از دوقلوهای یکسان) یا نژادهای خالص مختلف متفاوتند. بروز هم غالب به این معنی است که در هر فرد ژن‌های رمزدهنده این مولکول‌ها را از هر دو والد به ارث برده و هر دو را بارز می‌کند. بنابراین حیوانات نسل اول یا F1 (A×B) هم آلل‌های A و هم آلل‌های B را بروز می‌دهند و بافت‌های هر دو A و B راخودی فرض می‌کنند. اما حیوان‌های نژاد خالص A یا B تنها یک آلل را بارز نموده و بافت‌های F1 (A×B) را تا اندازه‌ای بیگانه فرض می‌نمایند. به همین دلیل است که حیوان F1 (A×B) پیوندهای نژاد A یا B را رد نمی‌کند ولی نژادهای A یا B به‌عنوان گیرنده، پیوند از F1 (A×B) را رد می‌کنند.

مولکول‌های مسئول همه واکنش‌های رد شدید (سریع) پیوند، مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) نامیده می‌شوند. جورج اسنل و همکارانش با انجام آزمایش‌هایی در نژادهای کانژنیک از موش‌های خالص که از نظر ژنتیکی به استثنای ژن‌های مورد نیاز برای رد پیوند، یکسان می‌باشند، توانستند ژن‌های پلی‌مورفی که رمزکننده اهداف مولکولی رد آلوگرافت پیوند

هستند را شناسایی نمایند. این نتایج به شناسایی ژن‌های MHC، که اساس ژنتیکی رد پیوند بودند، منتهی گردید. پیوند بیش‌تر بافت‌ها بین هر جفت از افراد به استثنای دوقلوهای یکسان رد می‌شود زیرا مولکول‌های MHC به شدت پلی‌مورف می‌باشند که هیچ دو فردی چنین ژن‌هایی را به ارث نمی‌برند. همان‌طور که در فصل ششم بیان شد، کارکرد طبیعی مولکول‌های MHC، عرضه پپتیدهای مشتق‌شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی بوده به شکلی که قابل شناسایی برای سلول T باشند. نقش مولکول‌های MHC به‌عنوان آنتی‌ژن‌هایی که عامل رد پیوند می‌باشند پیامد ماهیت شناسیی آنتی‌ژن با سلول T، که در ادامه بیان خواهد شد، است. به یاد داشته باشید که مولکول‌های MHC، آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) نیز خوانده می‌شوند و در مبحث پیوند عضو واژه MHC و HLA به‌جای هم استفاده می‌شوند.

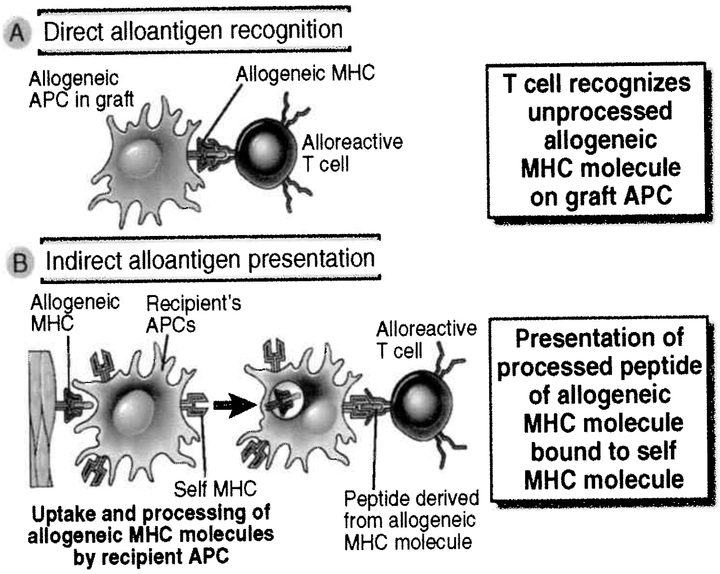
در زمینه هر پیوند بین دهنده و گیرنده که از لحاظ ژنتیکی ناهمسان می‌باشند، غیر از مولکول‌های MHC، آنتی‌ژن‌های پلی‌مورف دیگری نیز وجود دارند که گیرنده ممکن است در برابر آن‌ها، پاسخ‌های ایمنی از خود نشان دهند. این آنتی‌ژن‌ها به‌طور عادی واکنش‌های رد پیوند ضعیف یا آهسته‌تری را القا می‌کنند، بنابراین به نام آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی (minor) خوانده می‌شوند. بیشتر آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی، پروتئین‌هایی هستند که پردازش شد و در کنار مولکول‌های MHC سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن میزبان (APC ها) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند، این حالت شبیه حالتی است که برای هر آنتی‌ژن پروتئینی رخ می‌دهد. ارتباط آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی با پیوند اعضای توپر (solid) از لحاظ بالنی، نامشخص است که دلیل عمده آن، موفقیت محدود در شناسایی هویت آنتی‌ژن‌های مرتبط می‌باشد. در موش‌ها، آنتی‌ژن H-Y موش نر به ظاهر می‌تواند هدفی برای شناسایی ایمنی در موش گیرنده ماده باشد که از موش‌های دهنده نر، پیوند گرفته باشند. اگرچه در انسان‌ها، خطر (ریسک) رد پیوند قلب از یک دهنده مرد به یک گیرنده زن، در مقایسه با پیوندهایی که از لحاظ جنسیت همخوانی دارند، بالاتر می‌باشد، با این وجود به علت نادر بودن دهندگان قلب، همخوانی از لحاظ جنسیت، عملی نیست. آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی (minor) نقش چشمگیرتری در تحریک پاسخ‌های پیوند بر ضد میزبان پس از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز بازی می‌کنند که در ادامه شرح داده می‌شود، اما ماهیت آنتی‌ژن‌های مرتبط با این زمینه نیز معرفی نشده است.

شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها با سلول‌های T

مولکول‌های MHC آلوژن از یک پیوند، می‌توانند برای شناسایی با سلول‌های T گیرنده به دو روش متفاوت از لحاظ بنیادی که مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم نامیده می‌شوند، عرضه شوند (شکل ۴-۱۷). مطالعات اولیه نشان داد که سلول‌های T گیرنده، مولکول‌های دست‌نخورده و غیرپردازش شده MHC پیوند را شناسایی می‌کنند و این روند، شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها، نامیده می‌شود. مطالعات بعدی نشان داد که گهگاه سلول‌های T گیرنده، مولکول‌های MHC پیوند را تنها در قالب مولکول‌های MHC گیرنده شناسایی می‌کنند و نشانگر ان است که مولکول‌های MHC گیرنده باید پروتئین‌های MHC پیوند آلوژن را به سلول‌های T گیرنده، عرضه کنند. این روند، شناسایی غیرمستقیم نامیده می‌شود و به اجبار همان روندی است که در شناسایی هر آنتی‌ژن پروتئینی بیگانه (میکروبی) صورت می‌گیرد. نه تنها مولکول‌های MHC بلکه آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی نیز می‌توانند به شیوه غیرمستقیم به سلول‌های T میزبان عرضه شوند. هر دو مسیر شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها، یک مرحله اولیه در بیش‌تر فرم‌های رد پیوند آلوگرافت، می‌باشند. احتمال دارد، بدون توجه به این که سلول‌های T میزبان با کدامین مسیر آنتی‌ژن‌های پیوند را شناسایی کنند، پاسخ اولیه در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده بافت رخ دهد که در ادامه آن را بیان خواهیم کرد. در این مورد، APC های حمل‌کننده آنتی‌ژن باید قادر به مهاجرت از پیوند به گره‌های لنفاوی باشند.

شناسایی مستقیم MHC های آلوژن روی سلول‌های دهنده (Direct)

در مورد شناسایی مستقیم، مولکول‌های MHC دست‌نخورده پیوند با سلول‌های T گیرنده و بدون



شکل ۴-۱۷. شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن. A. در شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن سلول‌های T بدون هیچ واسطه‌ای به مولکول‌های MHC آلوژن دست‌نخورده در سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن عضو پیوندی (دهنده) متصل می‌شوند. B. در شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن سلول‌های عضو پیوندی، با APC های گیرنده برداشته و پردازش می‌شوند. سپس قطعات پپتیدی مولکول‌های MHC آلرژن حاوی بنیان‌های اسیدآمینه‌ای پلی‌مورف به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) متصل شده و عرضه می‌گردند.

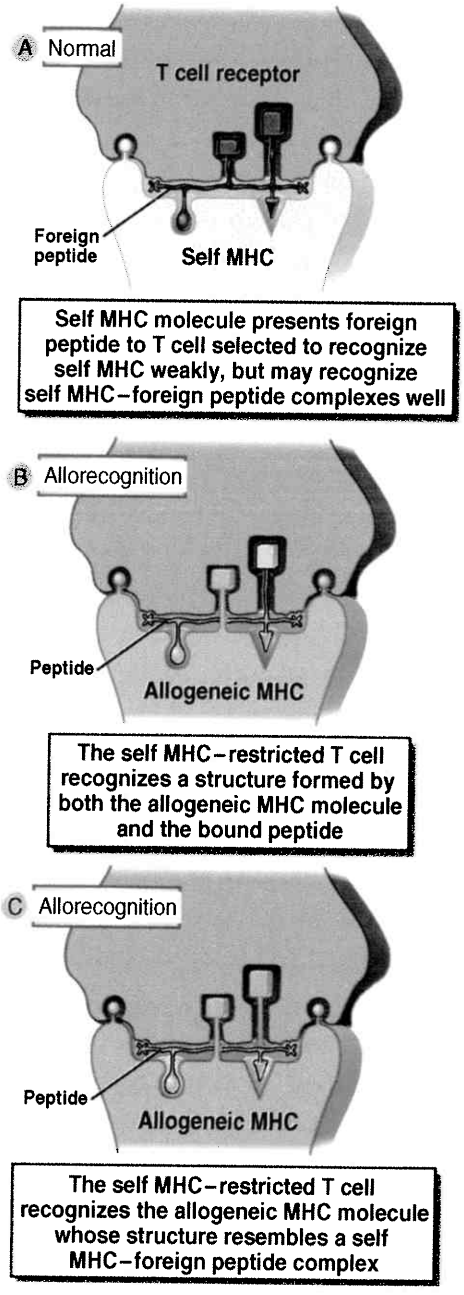
نیاز به پردازش توسط APC های میزبان، شناسایی می‌شوند (شکل ۵A-۱۷). ممکن است شبیه یک معما به نظر رسد که سلول‌های T که به‌طور طبیعی در طی بلوغشان به مولکول‌های HC خودی محدودیت دارند، چگونه می‌توانند مولکول‌های MHC بیگانه (آلوژن یا گزنوژن) را شناسایی کنند؟ یک توضیح احتمالی آن است که گیرنده‌های سلول T (TCR ها) بدون توجه به این که خودی هستند یا بیگانه، یک اختصاصیت ذاتی برای مولکوهای MHC دارند.

به بیان دیگر، ژن‌های TCR برای رمز کردن یک ساختمان گیرنده تکامل یافته‌اند که میل پیوندی ذاتی برای مولکول‌های MHC دارند. از این گذشته، طی تکامل سلول T در تیموس گزینش مثبت، بقای آن دسته از سلول‌های T را که با MHC های خودی واکنش ضعیفی می‌دهند تقویت می‌کند و در میان این سلول‌های T، ممکن است تعداد بسیار زیادی وجود داشته باشند که با مولکول‌های MHC آلوژن پیوند قوی برقرار می‌کنند. اگرچه گزینش منفی در تیموس، به‌طور کارآمدی سلول‌های T را که با میل پیوندی زیاد به مولکول‌های MHC خودی واکنش می‌دهند، حذف می‌کند (بازگشت به فصل‌های ۸ و ۱۵)، با این وجود به اجبار سلول‌های T که به مولکول‌های MHC آلوژن با میل پیوندی زیاد متصل می‌شوند را حذف نمی‌کند. دلیل ساده آن عدم حضور این مولکول‌ها در تیموس می‌باشد. نتیجه آن است که گنجینه بالغ سلول‌های T، یک میل پیوندی ذاتی ضعیف برای مولکول‌های MHC خودی دارد و شامل بسیاری از سلول‌های T می‌باشد که به مولکول‌های MHC آلوژن با میل پیوندی بالا متصل می‌شوند. بنابراین می‌توان شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها را به‌عنوان یک نمونه واکنش متقاطع ایمنی شناختی در نظر گرفت که در آن، یک سلول T که برای نخستین‌بار برای محدودیت به MHC های خودی گزینش شده بود، قادر است به مولکول‌های MHC آلوژن که از لحاظ ساختمانی با MHC های خودی شبیه می‌باشند، با میل پیوند به اندازه کافی زیاد متصل شده و به سلول T اجازه دهند که فعال شوند.

مولکول‌های MHC که در سطح سلول‌ها بروز می‌یابند، به‌طور طبیعی دارای پیوندهای پپتیدی می‌باشند و در بعضی موارد این پپتید در ساختمان MHC شرکت می‌کند که با سلول T آلوراکتیو شناسایی می‌شود. این حالت به‌طور دقیق شبیه نقش پپتیدها در شناسایی طبیعی آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشد که سلول‌های T محدود به MHC خودی انجام می‌دهند (شکل ۵B-۱۷). اگرچه این پپتیدها ممکن است از پروتئین‌های موجود در هر دو فرد دهنده و گیرند مشتق شده باشند، در سطح سلول‌های پیوند، با مولکول‌های MHC آلوژن عرضه می‌شوند. بنابراین مجموعه‌های پپتیدها (خودی یا بیگانه) در کنار مولکول‌های MHC آلوژن به شکل متفاوتی با مجموعه‌های پپتید خودی ـ MHC خودی ظاهر خواهند شد. در دیگر موارد، شناسایی و فعال شدن مستقیم یک سلول T آلوراکتیو ممکن است بدون توجه به این که کدام پپتید در سطح مولکول MHC آلوژن حمل می‌شود، صورت پذیرد؛ زیرا بنیان‌های پلی‌مورف اسیدهای آمینه مولکول MHC آلوژن به تنهایی ساختاری را شکل می‌دهند که شبیه MHC خودی به اضافه پپتید می‌باشد (شکل ۵C-۱۷).

پاسخ‌های سلول T به مولکول MHC آلوژن که به‌طور مستقیم عرضه شده‌اند، بسیار نیرومند می‌باشند زیرا فراوانی سلول‌های T که می‌توانند به صورت مستقیم هرگونه MHC آلوژن منفرد را شناسایی کنند، بسیار زیاد می‌باشد. برآورد می‌شود که ۲-۱٪ تمام سلول‌های T هر فرد به‌طور مستقیم مولکول MHC آلوژن روی سلول دهنده را شناسایی می‌کنند که ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بزرگتر از فراوانی سلول‌های T اختصاصی برای هر پپتید میکروبی است که با مولکول‌های MHC خودی عرضه می‌شود. چندین توضیح برای این فراوانی زیاد سلول‌های T که می‌توانند به‌طور مستقیم MHCهای بیگانه (ALLO-MHC) را شناسایی کنند، مطرح شده است.

* بسیاری از پپتیدهای گوناگون مشتق از پروتئین‌های سلولی دهنده، ممکن است با یک مولکول MHC آلوژن منفرد ترکیب شوند و هر کدام از این مجموعه‌های پپتید ـ MHC از لحاظ تئوری، می‌توانند



شکل ۵-۱۷. اساس مولکولی شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن. شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن به‌نظر می‌آید حاصل واکنش متقاطع سلول T اختصاصی مجموعه MHC خودی ـ پپتید بیگانه باشد (A)، با مولکول‌های MHC آلوژن نیز می‌باشد (B,C)، پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC پیوند متصل می‌شوند ممکن است با شناسایی آلوآنتی‌ژن همکاری کنند (B) یا نکنند (C).

یک کلون مختلف از سلول‌های T گیرنده را فعال کنند. این بدان دلیل است که شیار متصل شوند به پپتید مربوط به مولکول‌های MHC می‌توانند با بسیاری از پپتیدهای گوناگون، سازگار شود و هر پپتید در ترکیب با همان مولکول MHC برای TCRها، متفاوت به نظر می‌رسد و به کلون‌های مختلفی از سلول‌های T متصل می‌شود.

- هر APC هزاران رونوشت از مولکول‌های MHC را در سطح خود بارز می‌کند و اگر این رونوشت‌ها، مولکول‌های MHC بیگانه باشند، همه یا بسیاری از آن‌ها می‌توانند با سلول‌های T آلوراکتیو شناسایی شوند. در مقابل، در مورد یک عفونت، کمتر از ۱٪ (و شاید کمتر از ۰/۱٪) مولکول‌های MHC خودی موجود در سطح یک APC، به‌طور طبیعی هر پپتید میکروبی را در آن زمان عرضه می‌کند و تنها این‌ها با سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن میکروبی شناسایی می‌شوند.
- بسیاری از سلول‌های T که به یک مولکول MHC آلوژن پاسخ می‌دهند، حتی برای نخستین برخورد، سلول‌های T خاطره می‌باشند. احتمال دارد که این سلول‌های خاطره طی برخوردهای پیشین با دیگر آنتی‌ژن‌های بیگانه (میکروبی) به‌وجود آمده باشند و با مولکول‌های MHC آلوژن واکنش متقاطع دهند. این سلول‌های خاطره نه تنها از جمعیت‌های سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن تکثیر می‌یابند، بلکه پاسخ‌دهنده‌های سریع‌تر و نیرومندتری نسبت به لنفوسیت‌های مبتدی می‌باشد و بنابراین با قدرت بیش‌تری در پاسخ سلول T آلوراکتیو، مشارکت می‌کنند.

شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن می‌تواند هر دو نوع سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ را ایجاد کند که آنتی‌ژن‌های پیوند را شناسایی کرده و در رد پیوند شرکت می‌کنند. نقش پاسخ سلول T آلوراکتیو در رد پیوند، در ادامه بیان می‌شود.

شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها (Indirect) در مسیر غیرمستقیم مولکول‌های MHC (آلوژن)

دهنده با APCهای گیرنده وارد شده به عضو پیوندی برداشت شده و پردازش می‌گردند. پپتیدهایی مشتق از این مولکول‌های MHC آلوژن در کنار مولکول‌های MHC خودی عرضه می‌شوند (بازگشت به شکل ۴B-۱۷). بنابراین، پپتیدهای میزبان عرضه شده و همانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه مورد شناسایی سلول‌های T قرار می‌گیرند. به دلیل آنکه مولکول‌های MHC آلوژن دارای توالی‌های اسیدآمینه‌های متفاوت از MHC میزبان می‌باشند، آن‌ها می‌توانند پپتیدهای بیگانه مرتبط با مولکول‌های MHC خودی بر سطح APCهای میزبان ایجاد کنند. در حقیقت مولکول‌های MHC، پلی‌مورف‌ترین پروتئین‌ها در ژنوم بوده و بنابراین هر مولکول MHC آلوژن ممکن است چندین پپتید بیگانه ایجاد کرده که هر کدام با سلول‌های T مختلفی شناسایی شوند. در عرضه غیرمستقیم، آلوآنتی‌ژن‌ها را سلول‌های T $CD4^+$ شناسایی می‌نمایند، زیرا آلوآنتی‌ژن‌ها در ابتدا از مسیر وزیکولی اندوزومی (برای نمونه به عنوان یک پیامد بیگانه‌خواری) وارد APCهای میزبان می‌شوند و بنابراین همراه مولکول‌های MHC کلاس II عرضه خواهند شد. بعضی آنتی‌ژن‌های سلول‌های پیوند پس از بیگانه‌خواری وارد مسیر کلاس I می‌شوند و مورد شناسایی سلول‌های T $CD8^+$ قرار می‌گیرند. این پدیده نمونه‌ای از عرضه متقاطع[1] یا حساس‌سازی متقاطع[2] است (بازگشت به شکل ۲۰-۶). در این پدیده سلول‌های دندریتیک، آنتی‌ژن‌های سلول دیگر، از عضو پیوندی، را بلعیده و برای فعال کردن (حساس‌سازی) لنفوسیت‌های $CD8^+$ T، این آنتی‌ژن‌ها را در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کنند.

شواهدی که نشان می‌داد، شناسایی غیرمستقیم مولکول‌های MHC آلوژن نقش قابل توجهی در رد پیوند بازی می‌کنند، از مطالعات بر روی موش‌های حذف ژن شده فاقد مولکول MHC کلاس II به‌دست آمد. برای نمونه پیوند پوست از موش دهنده فاقد MHC کلاس II، قادر به تحریک پاسخ سلول‌های $CD4^+$ T (یعنی محدود به کلاس II) به آلوآنتی‌ژن‌های دهنده پیوند، مانند پپتیدهای مشتق از مولکول‌های MHC کلاس I می‌باشند. در این آزمایشات

1. Cross preseutation 2. Cross priming

مولکول‌های MHC کلاس I دهنده به پیوند، پردازش شده و با مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APC‌های گیرنده، عرضه می‌شوند. این امر موجب تحریک سلول‌های T کمکی فرد گیرنده می‌شود. براساس شواهد به‌دست آمده، مشخص شده است که عرضه آنتی‌ژن می‌تواند در رد پیوند دیررس آلوگرافت‌ها در انسان‌ها نیز نقش داشته باشد. سلول‌های $CD4^+$ T گیرنده‌های آلوگرافت قلب و کبد، پپتیدهای مشتق از MHC دهنده که با APC‌های خودی عرضه شده‌اند را شناسایی نموده و فعال می‌شوند.

اهمیت نسبی شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها در رد پیوند، موضوعی است که بحث پیرامون آن ادامه دارد. اغلب عنوان شده است که رد حاد پیوند، به‌طور عمده با شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها میانجی‌گری می‌شود؛ به‌طور مشابه سلول‌های $CD8^+$ T پیوند را به‌طور مستقیم از بین می‌برند، در حالی که در رد مزمن پیوند، قسمت اعظم شناسایی به شکل غیرمستقیم صورت می‌گیرد، در نتیجه فعال شدن سلول‌های $CD4^+$ T که موجب رد پیوند می‌شوند، به‌طور عمده با سایتوکاین‌های التهابی آغاز می‌شود و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی‌های ضد آلوآنتی‌ژن‌ها کمک می‌کنند.

فعال شدن و کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

هنگامی که لنفوسیت‌ها آلوآنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، برای تکثیر، تمایز و انجام کارهای اجرایی فعال می‌شوند که می‌توانند به پیوندها آسیب برسانند. مراحل فعال شدن این لنفوسیت‌ها، شبیه آنچه که در هنگام واکنش لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی توصیف شد، می‌باشد.

فعال شدن لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

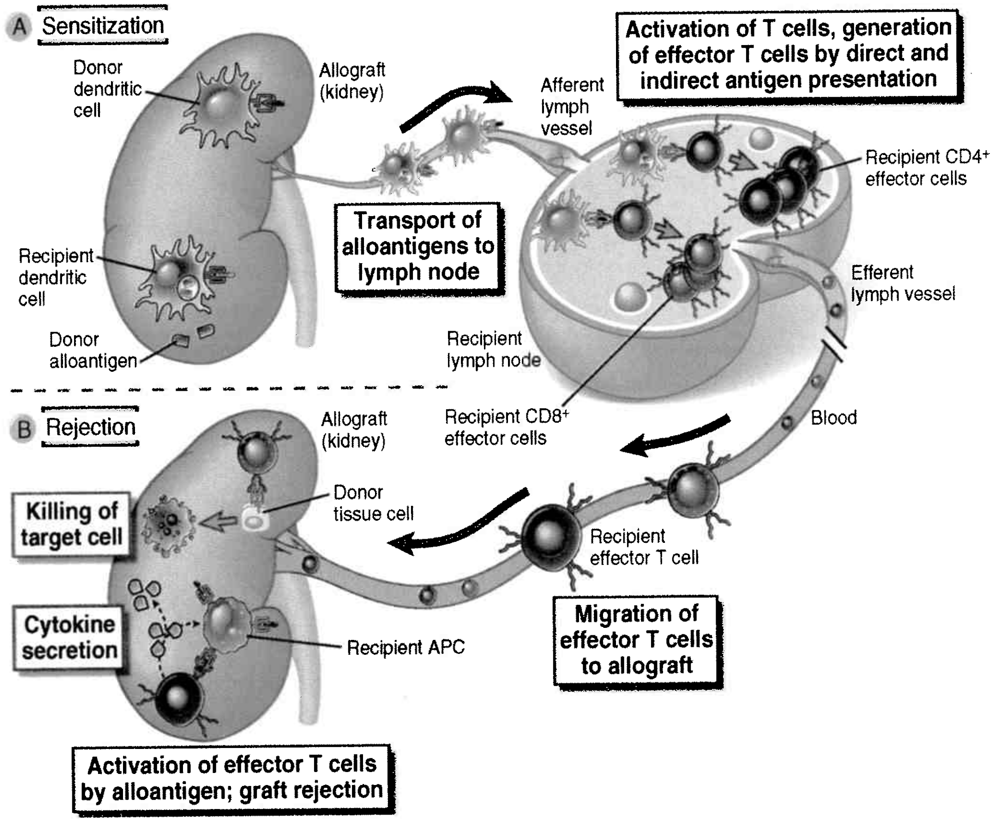
پاسخ سلول T به یک عضو پیوندی، ممکن است در گره‌های لنفاوی تخلیه شونده به پیوند آغاز شود (شکل ۶-۱۷). بیش‌تر اعضای بدن دارای APC‌های مقیم مانند سلول‌های دندریتیک هستند و بنابراین پیوند این اعضا به یک گیرنده آلوژن باعث می‌شود که این APC‌ها مولکول‌های MHC فرد دهنده و هم‌چنین کمک محرک‌ها را بروز دهند. عقیده بر این است که این APC‌های فرد دهنده به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای مهاجرت کرده و مولکول‌های MHC آلوژن پردازش نشده موجود در سطح خود به سلول‌های T فرد گیرنده، عرضه می‌کنند (مسیر مستقیم شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها). سلول‌های دندریتیک میزبان نیز ممکن است از فرد گیرنده به پیوند مهاجرت نموده و آلوآنتی‌ژن‌های پیوند را برداشت کرده و این آنتی‌ژن‌ها را به گره‌های لنفاوی تخلیه شونده برگردانند و در آنجا عرضه شوند (مسیر غیرمستقیم). ارتباط بین رگ‌های لنفاوی در آلوگرافت‌ها و گره‌های لنفاوی میزبان با کمک جراحی ایجاد نمی‌شود و احتمال دارد با رشد کانال‌های لنفاوی جدید در پاسخ به محرک‌های التهابی که در طی پیوند زدن، تولید می‌شوند، به‌وجود آیند. لنفوسیت‌های مبتدی که به‌طور طبیعی از گره لنفاوی عبور و مرور می‌کنند با این آلوآنتی‌ژن‌ها برخورد کرده و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های اجرایی، تمایز می‌یابند. این فرآیند، گهگاه حساس‌شدن[1] به آلوآنتی‌ژن‌ها نامیده می‌شود. سلول‌های T اجرایی دوباره به پیوند مهاجرت کرده و موجب رد پیوند می‌شوند.

هم‌چنان‌که پیش‌تر عوض شد، بسیاری از سلول‌های T که به آنتی‌ژن‌های MHC آلوژن در یک پیوند جدید پاسخ می‌دهند، سلول‌های T خاطره با قابلیت واکنش متقاطع هستند که پیش‌تر با آنتی‌ژن‌های محیطی و قبل از پیوند ایجاد شده‌اند. برخلاف سلول‌های T مبتدی، سلول‌های T خاطره ممکن است برای فعال‌شدن به عرضه آنتی‌ژن‌ها از سلول‌های دندریتیک موجود در گره‌های لنفاوی نیاز نداشته باشند، و ممکن است که این سلول‌های خاطره به‌طور مستقیم به بافت‌های پیوندی مهاجرت کرده و در آنجا به کمک APC‌ها یا آلوآنتی‌ژن‌های بروز یافته از سلول‌های بافتی، فعال شوند.

نقش کمک محرک در پاسخ‌های سلول T به آلوآنتی‌ژن‌ها

افزون بر شناسایی آلوآنتی‌ژن، تحریک کمکی سلول‌های T با مولکول‌های B7 در سطح APC ها برای فعال‌سازی سلول‌های T آلوراکتیو اهمیت دارد.

1. Sensitization



شکل ۶-۱۷. فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو. A. در مورد شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن، سلول‌های دندریتیک دهنده در آلوگرافت به درون بافت‌های لنفوئید ثانویه مهاجرت نموده و در آن‌جا مولکول‌های MHC آلوژن را به سلول‌های T میزبان عرضه می‌کنند. در مورد شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن سلول‌های دندریتیک گیرنده وارد عضو پیوندی شده و پروتئین‌های MHCدهنده را به بافت‌های لنفوئید ثانویه انتقال داده و در آن‌جا پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های MHC را به سلول‌های T آلوراکتیو میزبان عرضه می‌نمایند. در هر دو مورد سلول‌های T فعال‌شده و به سلول‌های T اجرایی تمایز می‌یابند. B. سلول‌های T اجرایی آلوراکتیو به درون عضو پیوندی مهاجرت نموده و دوباره با آلوآنتی‌ژن فعال‌شده و در نهایت بافت را تخریب می‌کنند.

رد آلوگرافت‌ها و تحریک سلول‌های T آلوراکتیو را در واکنش مختلط لکوسیتی (در ادامه توضیح داده می‌شود)، می‌توان با عواملی که مولکول B7 را مهار می‌کنند، متوقف ساخت. در مقایسه با گیرنده‌های طبیعی، وقتی آلوگرافت‌ها به موش‌های حذف ژن شده فاقد B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) پیوند می‌شوند، به مدت طولانی‌تری بقا می‌یابند. همان‌طور که در ادامه بیان می‌کنیم مهار کمک محرک B7، شیوه درمانی برای جلوگیری از رد پیوند در انسان نیز می‌باشد.

نیاز وجود تحریک کمکی به طرح این پرسش جالب منجر می‌گردد که چرا در نبود عفونت، این کمک محرک‌ها با APC های بافت پیوندی بارز می‌گردند، در حالی که همان‌طور که پیش‌تر بیان گردید، عفونت، محرک فیزیولوژیک برای بروز کمک محرک‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۹). این احتمال وجود دارد که فرآیند پیوند عضو، در فاصله زمانی برداشت عضو از فرد دهنده و ایجاد ارتباط عضو با سیستم گردش خون فرد گیرنده به کمک جراحی، با آسیب ایسکمیک و مرگ برخی از سلول‌های بافت پیوندی

همراه است. چندین مولکول (یا به اصطلاح، الگوهای مولکولی وابسته به آسیب) از این سلول‌های آسیب دیده از لحاظ ایسکمیک بروز یافته یا آزاد می‌شوند که با تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب افزایش بروز محرک‌های کمکی در سطح APCها می‌گردند (بازگشت به فصل ۴). در حقیقت، تجربه بالینی می‌گوید که زمان ایسکمی یک عضو، تعیین‌کننده میزان و شدت رد پیوند است و یک دلیل برای این امر، ممکن است مرگ سلول‌های پیوندی در طی ایسکمی باشد که پاسخ‌های ایمنی ضد پیوند بعدی را تحرک می‌کند.

واکنش مختلط لکوسیتی (MLR)

پاسخ سلول‌های T آلوراکتیو به مولکول‌های MHC بیگانه با نوعی واکنش آزمایشگاهی به نام واکنش مختلط لکوسیتی (MLR) قابل ارزیابی است. این آزمایش برای پیش‌بینی رد پیوند با میانجی‌گری سلول T به‌کار می‌رود. پژوهش‌ها مربوط به MLR برای تعیین نقش مولکول‌های MHC کلاس I و II در جمعیت‌های متمایز فعال‌کننده سلول‌های T (به ترتیب، $CD8^+$ و $CD4^+$) از نخستین موارد آن محسوب می‌گردد.

MLR با کشت لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای (شامل سلول‌های T و B، سلول‌های NK، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و سلول‌های دندریتیک) از یک فرد همراه با لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای فرد دیگر القا می‌گردد. در کارهای بالینی، این سلول‌ها به‌طور معمول از خون محیطی جدا می‌گردند. در آزمایش‌های صورت گرفته در موش یا رت، لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای به‌طور معمول از طحال یا گره‌های لنفاوی تخلیص می‌شوند. اگر تفاوت‌هایی در آلل‌های ژن‌های MHC دو فرد وجود داشته باشد، نسبت زیادی از سلول‌های تک‌هسته‌ای طی دوره زمانی ۴ تا ۷ روز تکثیر می‌یابند. این نوع پاسخ تکثیری، MLR آلوژنیک نامیده می‌شود (شکل ۷-۱۷). اگر سلول‌های دو فرد با MHC متفاوت با یکدیگر مخطوط گردند، هر کدام تکثیر یافته و بر ضد هم‌دیگر واکنش می‌دهند. ولی برای بررسی بهتر، سلول‌های یکی از افراد مرد بررسی را می‌توان با مواد پرتوزا نظیر اشعه گاما یا داروی ضدمیتوزی مانند میتومایسین C قبل از کشت غیرفعال کرد. این واکنش، مختلط لکوسیتی یک‌طرفه[1] خواهد بود و سلول‌های تحت تأثیر پرتو یا دارو که غیرفعال شده‌اند، نقش محرک و سلول‌های فرد دیگر که غیرفعال نشده‌اند و قادر به تکثیر هستند، نقش سلول‌های پاسخ‌دهنده را خواهند داشت. در میان سلول‌های T که در MLR پاسخ می‌دهند، سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی مولکول‌های MHC کلاس II آلوژن بوده و سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی مولکول‌های کلاس I می‌باشند.

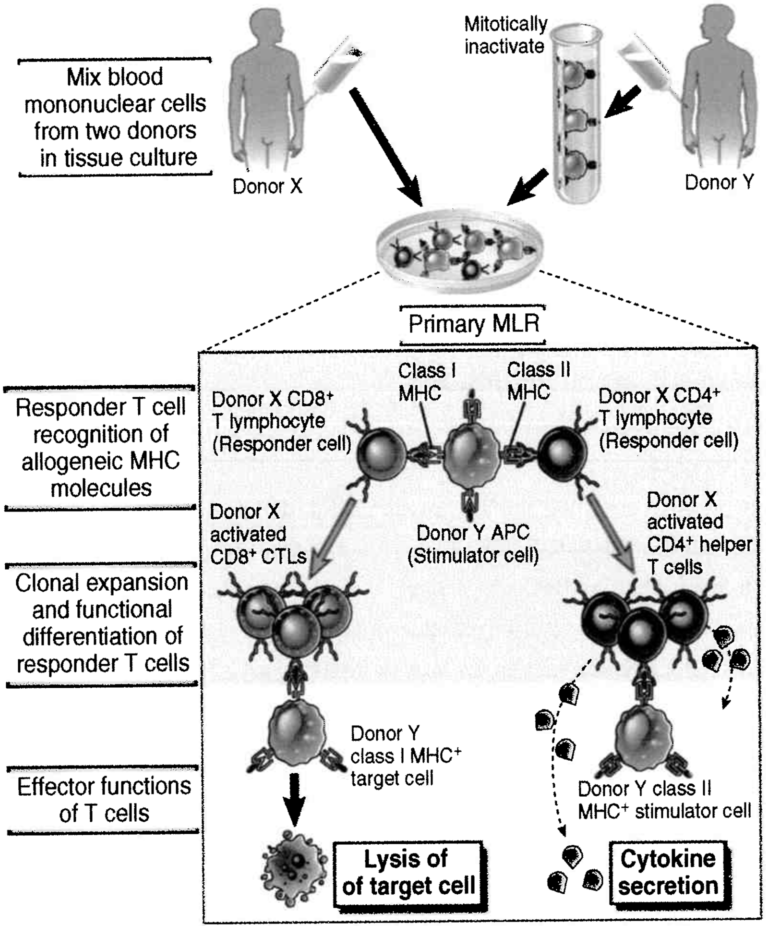
به‌علت فراوانی زیاد سلول‌های T که می‌توانند به‌طور مستقیم MHC آلوژن را شناسایی کنند، پاسخ‌های سلول T مبتدی تنها پاسخ‌ها به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌باشند (برای نمونه پاسخ‌ها به یک آنتی‌ژن در یک فرد که پیش‌تر با آن آنتی‌ژن برخورد نداشته است) که به راحتی در شرایط in vitro قابل ردیابی است. پاسخ‌های سلول‌های T به یک آنتی‌ژن پروتئینی غیر MHC در شرایط In vitro را می‌توان تنها با سلول‌های T گرفته شده از فردی انجام داد که پیش‌تر با همان آنتی‌ژن ایمن شده باشد (برای نمونه با عفونت یا واکسیناسیون)، زیرا تعداد سلول‌های T مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن برای اندازه‌گیری پاسخ در شرایط in vitro بسیار اندک است.

کارکردهای اجرایی سلول‌های T آلوراکتیو

سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ آلوراکتیو که با آلوآنتی‌ژن‌های عضو پیوندی فعال شده‌اند سبب رد پیوند با سازوکارهای جداگانه‌ای می‌باشند. سلول‌های T کمکی $CD4^+$ به سلول‌های اجرایی تولیدکننده سایتوکاین تمایز یافته و از طریق التهاب با واسطه سایتوکاین، شبیه به ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH)، عضو پیوندی را تخریب می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰). سلول‌های $CD8^+$ T آلوراکتیو به سلول‌های T سلول‌کش (CTLs) تمایز یافته و سلول‌های هسته‌دار عضو پیوندی را که مولکول‌های MHC کلاس I آلوژن را بارز نموده‌اند، از بین می‌برند. هم‌چنین CTLها سایتوکاین‌های التهابی را نیز که می‌توانند در تخریب عضو پیوندی نقش داشته باشند، ترشح می‌کنند.

تنها CTLهایی که از راه شناسایی مستقیم MHC

1. One-way MLR



شکل ۷-۱۷. واکنش مختلط لکوسیتی (MLR). در واکنش مختلط لکوسیتی یک‌طرفه اولیه، سلول‌های محرک (از دهنده Y) سبب فعال‌سازی و تکثیر دو نوع سلول T پاسخ‌دهنده (از دهنده X) می‌شوند. سلول‌های $T\ CD4^+$ از دهنده X با مولکول‌های MHC کلاس II از دهنده Y وارد واکنش می‌شوند و سلول‌های $T\ CD8^+$ از دهنده X با مولکول‌های کلاس I از دهنده Y واکنش می‌دهند. سلول‌های $T\ CD4^+$ به سلول‌های T کمکی ترشح‌کننده سایتوکاین و سلول‌های $T\ CD8^+$ به سلول‌های T سلول‌کش (CTL) تمایز می‌یابند.

آلوژن ایجاد می‌شوند، می‌توانند سلول‌های عضو پیوندی را از بین ببرند، در حالی که CTL ها با سلول‌های T کمکی که از راه شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم تولید شده‌اند می‌توانند موجب تخریب بافت پیوندی با میانجی‌گری سایتوکاین شوند. CTLهای $CD8^+$ که از راه شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها ایجاد شده‌اند، آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی را شناسایی نموده و می‌توانند سلول‌های بافت پیوندی راکه همسان آلوآنتی‌ژن‌ها را بارز کرده‌اند، از بین ببرند. در مقابل، CTLهای $CD8^+$ که از مسیر غیرمستقیم تولید شده‌اند محدود به MHC خودی می‌باشند و این سلول‌ها نمی‌توانند سلول‌های بیگانه عضو پیوندی را از بین ببرند، زیرا سلول‌های مزبور آلل‌های MHC خودی عرضه‌کننده پپتیدهای آلوژن را بارز نمی‌کنند. بنابراین، زمانی که

سلول‌های T آلوراکتیو از راه مسیر غیرمستقیم تحریک شده‌اند، سازوکار اصلی رد پیوند، کشتن سلول‌های بافت پیوندی با CTLها نبوده بلکه التهاب ناشی از سایتوکاین‌های تولیدی با سلول‌های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ عامل رد پیوند است. احتمال می‌رود سلول‌های اجرایی به داخل بافت پیوندی ارتشاح یافته و در آن‌جا آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی عرضه شده با APCهای میزبان که به درون بافت پیوندی وارد شده‌اند، را شناسایی نمایند.

فعال شدن سلول‌های B آلوراکتیو ساخت و کارکردهای آلوآنتی‌بادی‌ها

بیش‌تر آلوآنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد از راه فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو وابسته به سلول T کمکی تولید می‌شوند. این روند شبیه به تولید آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). آنتی‌ژن‌هایی که در بیش‌تر موارد رد پیوند با آلوآنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، مولکول‌های HLA دهنده شامل پروتئین‌های MHC کلاس I و کلاس II هستند. توالی رویدادهای احتمالی که به تولید سلول‌های تولیدکننده آلوآنتی‌بادی‌ها منتهی می‌شود شامل شناسایی مولکول‌های MHC بیگانه با لنفوسیت‌های B مبتدی، بلع و پردازش این پروتئین‌ها کمکی است که پیش‌تر با همان پپتیدهای عرضه‌شده با سلول‌های دندریتیک، فعال‌شده‌اند. این امر به اجبار، همان سلسله رویدادها صورت گرفته برای هر پاسخ آنتی‌بادی وابسته به سلول T می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). بنابراین فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو یک نمونه از عرضه غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها می‌باشد.

آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو ساخته شد در گیرنده‌های پیوند، همان سازوکارهایی را در پیش می‌گیرند که دیگر آنتی‌بادی‌ها در پیکار با عفونت‌ها به کار می‌برند. مانند فعال کردن کمپلمان، هدف گردش و فعال کردن نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های NK به کمک اتصال به گیرنده‌های Fc موجود در سطح آن‌ها. از آن‌جا که آنتی‌ژن‌های HLA در سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند، بیش‌تر آسیب ناشی از آلوآنتی‌بادی‌ها متوجه پیوندهایی رگ‌دار است که بحث پیرامون آن در ادامه این بخش دنبال می‌شود.

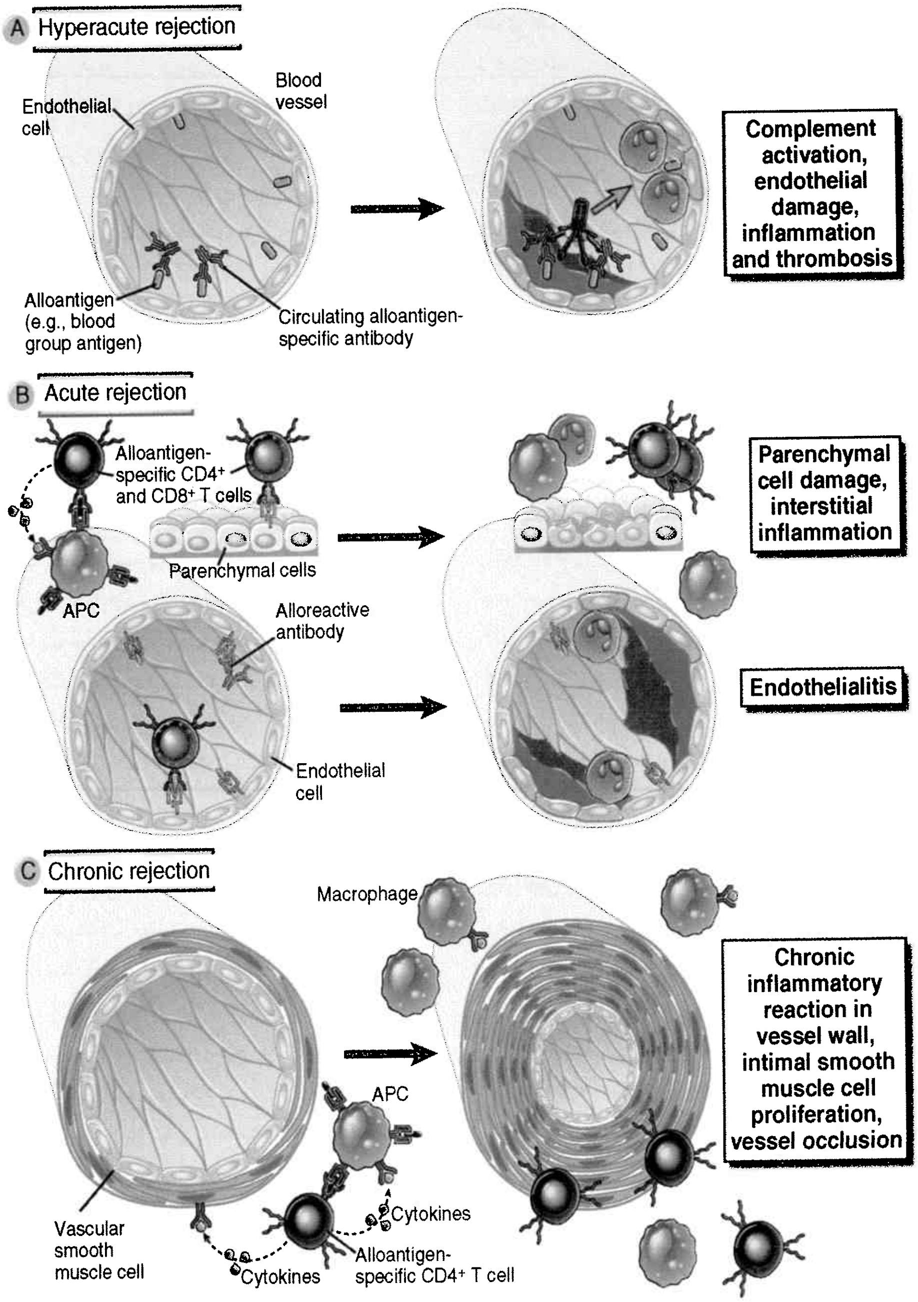
الگوها و سازوکارهای رد آلوگرافت

تاکنون اساس شناسایی مولکولی آلوآنتی‌ژن‌ها و سلول‌های شناسایی‌کننده و پاسخ‌دهنده به پیوند آلوگرافت را بیان کردیم. حال سازوکارهای اجرایی سیستم مسئول رد ایمونولوژیک آلوگرافت تشریح خواهد شد. در مدل‌های گوناگون آزمایشگاهی و در پیوند عضو، لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ آلوراکتیو یا آلوآنتی‌بادی‌های اختصاصی، همگی قادر به بروز واکنش رد پیوند می‌باشند. هر یک از پاسخ‌های مختلف ایمنی باعث رد پیوند با سازوکارهای متفاوتی می‌شوند و هر سه عامل اجرایی به‌طور هم‌زمان در رد پیوند نقش دارند.

به دلایل تاریخی رد پیوند براساس عوارض آسیب‌شناسی یا سیر زمانی رد پیوند، به‌جای پایه سازوکارهای اجرایی ایمنی دسته‌بندی شده است. رد پیوند براساس تجربیات حاصل از پیوند کلیه و الگوهای آسیب‌شناسی ایجادشده به رد فوق حاد، حادو رد مزمن دسته‌بندی می‌شوند (شکل ۸-۱۷). این الگوها با سازوکارهای اجرایی ایمنی خاصی مرتبط می‌باشند. این الگوهای رد پیوند را با تأکید بر سازوکارهای ایمنی نهفته در پس آن‌ها، شرح خواهیم داد.

رد فوق حاد (Hyperacute rejection)

رد فوق حاد با انسداد لخته‌ای رگ خونی پیوند مشخص می‌گردد که چند دقیقه تا چند ساعت پس از اتصال رگ‌ها خونی گیرنده به رگ‌های عضو پیوندی، شروع می‌شود. رد فوق حاد به دلیل وجود آنتی‌بادی‌هایی است که از قبل در بدن گیرنده وجود دارند و به آنتی‌ژن‌های اندوتلیوم رگ‌های عضو پیوندی دهنده متصل می‌شوند (شکل 8A-۱۷). اتصال آنتی‌بادی به اندوتلیوم باعث فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. آنتی‌بادی و کمپلمان تغییرات متعددی در اندوتلیوم رگ‌های عضو پیوندی ایجاد می‌نمایند که در نهایت لخته درون رگی به‌وجود خواهد آمد. فعال شدن کمپلمان منجر به آسیب سلول اندوتلیال و نمایان‌شدن پروتئین‌های غشای پایه زیر اندوتلیال و در نهایت فعال‌شدن پلاکت‌ها می‌گردد. تحریک سلول‌های اندوتلیال سبب ترشح عامل فون ویلبراند با وزن مولکولی زیاد می‌شود که باعث چسبیدن پلاکت‌ها و تجمع



شکل ۸-۱۷. سازوکارهای ایمنی رد پیوند. A. رد فوق حاد، آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده واکنش‌دهنده با اندوتلیوم رگ‌ها، سبب فعال شدن کمپلمان و آغاز ترومبوز سریع درون رگی و نکروز دیواره رگ می‌گردند. B. در رد حاد لنفوسیت‌های $CD8^{+}$ T که با آلوآنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پارانشیمی وارد واکنش شده‌اند، سبب آسیب به سلول‌های مزبور می‌شوند. آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با آلوآنتی‌ژن‌ها که بعد از انجام پیوند تولید شده‌اند نیز ممکن است در آسیب پارانشیم رگ شرکت داشته باشد. C. در رد مزمن پیوند که با آرتریواسکلروز همراه است، آسیب دیواره عروق منجر به تکثیر سلول‌های عضلانی صاف انتیما و انسداد لومن رگ می‌شود ممکن است که این ضایعه واکنش التهابی مزمن به آلوآنتی‌ژن‌های دیواره رگ‌ها باشد.

آن‌ها در محل التهاب می‌شود. سپس سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها باعث ریزش ذرات چربی و فعال‌شدن روند انعقاد می‌گردند. سلول‌های اندوتلیال پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات سطحی را که در شرایط طبیعی با آنتی‌ترومبین III برهم‌کنش داده و مانع انعقاد می‌شود، از دست می‌دهند این روندها در تشکیل لخته و انسداد رگ شرکت می‌کنند (شکل ۹A-۱۷) و عضو پیوندی، دچار ایسکمی و تخریب برگشت‌ناپذیر می‌شود.

در نخستین روزهای پیوند، رد پیوند فوق حاد بیش‌تر به‌خاط وجود آلوآنتی‌بادی‌های کلاس IgM بود که قبل از پیوند در بدن گیرنده به میزان زیاد وجود داشتند. عقیده بر این است که چنین آنتی‌بادی‌های طبیعی، در پاسخ به آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی باکتری‌های فلور طبیعی روده، به‌وجود می‌آیند و با آلوآنتی‌ژن‌های متنوعی واکنش متقاطع نشان می‌دهند. شناخته‌شده‌ترین نمونه این آلوآنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO می‌باشند که در سطح گلبول‌های قرمز بروز می‌نمایند و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد. آنتی‌ژن‌های ABO هم‌چنین بر سطح سلول‌های اندوتلیال رگ نیز بارز می‌شوند. امروزه رد فوق حاد با آنتی‌بادی‌های ضد گروه‌های خونی ABO بسیار نادر است، زیرا گیرندگان و دهندگان پیوند به‌گونه‌ای گزینش می‌شوند که از لحاظ آنتی‌ژن‌های ABO سازگار باشند. همان‌طور که در ادامه همین فصل تشریح می‌شود، رد فوق حاد ناشی از آنتی‌بادی‌های طبیعی، هنوز مهم‌ترین سد پیوند عضو از حیوان به انسان می‌باشد و استفاده از اعضای حیوانی را برای پیوند به انسان محدود می‌کند.

در حال حاضر رد فوق حاد آلوگرافت ناشی از آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgG می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها ضد آلوآنتی‌ژن‌های پروتئینی مانند مولکول‌های MHC دهنده یا آلوآنتی‌ژن‌های ناشناخته سطح سلول‌های اندوتلیال رگ هستند. چنین آنتی‌بادی‌های برخورد با آلوآنتی‌ژن‌ها از راه انتقال خون، پیوند عضو قبلی یا حاملگی‌های متعدد تشکیل می‌شوند. اگر مقدار یا حاملگی‌های متعدد تشکیل می‌شوند. اگر مقدار این آلوآنتی‌بادی‌ها کم باشد، رد فوق حاد ممکن است آهسته و در طی چند روز روی دهد. اما زمان شروع آن هم‌چنان زودتر از زمان معمول برای رد حاد می‌باشد. همان‌طور که در ادامه در همین فصل بیان خواهد شد، بیماران نیازمند آلوگرافت، برای جلوگیری از رد فوق حاد به‌طور معمول پیش از پیوند از نظر حضور آنتی‌بادی‌هایی که به سلول‌های دهنده احتمالی عضو متصل می‌شوند، غربال (screening) می‌گردند.

درموارد نادری که پیوند عضو باید در گیرندگان ناسازگار از لحاظ گروه خونی ABO صورت گیرد، می‌توان با تخلیه آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B، بقای عضو پیوندی را افزایش داد. گهگاه اگر عضو پیوندی به سرعت رد نشد، می‌توان حتی در حضور آنتی‌بادی ضد عضو پیوندی نیز بقای یابد. یکی از سازوکارهای احتمالی این مقاومت در مقابل رد فوق حاد افزایش بروز پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان بر سطح سلول‌های اندوتلیال عضو پیوندی می‌باشد. این حالت نوعی سازگار شدن سودمند بافت است که سازگاری[1] نیز نامیده می‌شود.

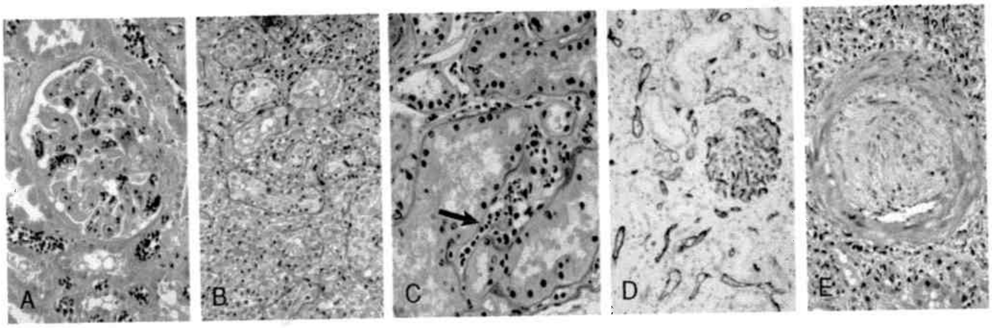
رد حاد (Acute rejection)

رد حاد روند آسیب رگی و پارانشیمی است که سلول‌های T آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها در بروز آن نقش دارند. پیش از روش‌های نوین سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی، رد حاد پیوند اغلب از چند روز تا چند هفته پس از عمل پیوند عضو روی می‌داد. علت تأخیر در شروع رد حاد پیوند آن بود که تولید سلول‌های T اجرایی آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها از سلول‌های T مبتدی و خاطره در پاسخ به عضو پیوندی به زمان نیاز داشت. در آزمایش بالینی اخیر، زمان شروع رد حاد با تأخیر بیش‌تری، حتی چند سال پس از عمل پیوند (اگر به دلایلی عمل سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی کاهش یابد)، روی می‌دهد. اگرچه الگوهای رد حاد پیوند به ایمنی سلولی (با میانجی‌گری سلول‌های T) و هومورال (با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها) تقسیم می‌شوند، اما هر دو الگو در رد حاد عضو پیوندی نقش دارند.

رد حاد با میانجی‌گری سلول[2] (سلولی)

سازوکارهای اصلی رد حاد با میانجی‌گری سلول عبارتند از التهاب ناشی از سایتوکاین‌های تولید شده

1. Accommodation
2. Acute cell-mediated rejection



شکل ۹-۱۷. آسیب‌شناسی بافتی انواع مختلف رد پیوند. A. رد فوق حاد پیوند کلیه آلوگرافت با آسیب اندوتلیال ترومبین و پلاکتی و ارتشاح زودرس نوتروفیل به درون گلومرول‌ها مشخص می‌شود. **B.** رد حاد کلیه با سلول‌های التهابی در بافت همبند اطراف توبول‌ها و بین سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها مشخص می‌شود. **C.** رد حاد کلیه با میانجی‌گری آنتی‌بادی که با سلول‌های التهابی در اطراف مویرگ‌ها مشخص می‌شود. **D.** رسوب C4d کمپلمان در رگ‌ها رد حاد با میانجی گری آنتی‌بادی. **E.** رد مزمن کلیه آلوگرافت با آرتریواسکلروز جدار رگ و تجمع سلول‌های عضلانی صاف و بافت همبندی در انتیمای رگ مشخص می‌شود.

از سلول‌های T کمکی و کشتن سلول‌های پارانشیمی و اندوتلیالی پیوند با میانجی‌گری CTL ها (بازگشت به شکل ۸B-۱۷). در آزمایش بافت‌شناسی صورت گرفته بر روی پیوندهای کلیه، که این بهترین نوع مطالعه شده رد پیوند می‌باشد، ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها دیده می‌شود (شکل ۹B-۱۷). این ارتشاحات ممکن است توبول‌ها را درگیر کند (التهاب توبول‌ها) که با نکروز توبولی همراه است و نیز رگ‌های خونی را درگیر می‌کند (التهاب اندوتلیال) که با نکروز دیواره مویرگ‌ها و سرخرگ‌های کوچک همراه است. ارتشاحات سلولی حاضر در بافت که رد حاد با میانجی‌گری سلول را باعث می‌شوند، هر دو سلول T کمکی $CD4^+$ و CTL های $CD8^+$ اختصاصی برای آلوآنتی‌ژن‌های پیوند می‌باشند و ممکن است هر دو نوع سلول T مزبور در آسیب پارانشیمی و اندوتلیالی شرکت کنند. سلول‌های T کمکی شامل سلول‌های T_H1 ترشح‌کننده IFN-γ و TNF و سلول‌های T_H17 ترشح‌کننده IL-17 هر دو در فعال کردن ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیالی و آسیب التهابی به عضو، مشارکت دارند. از لحاظ تجربی، انتقال انتخابی سلول‌های T کمکی $CD4^+$ آلوراکتیو یا CTL های $CD8^+$ آلوراکتیو می‌توانند باعث رد حاد با میانجی‌گری سلول در موش‌های گیرنده شود.

رد حاد با میانجی‌گری آنتی‌بادی[1]

آلوآنتی‌بادی‌ها با اتصال به آلوآنتی‌ژن‌ها، به‌طور عمده مولکول‌های HLA، بر سطح اندوتلیال رگ، موجب رد حاد پیوند شده که پیامد آن آسیب اندوتلیال و ترمبوز درون رگی شده که به از بین رفتن پیوند می‌انجامد (بازگشت به شکل ۸B-۱۷). اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به سطح سلول اندوتلیال موجب فعال‌شدن موضعی کمپلمان گردیده که نتیجه آن لیز سلول‌ها، فراخوانی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و تشکیل لخته است. هم‌چنین ممکن است آلوآنتی‌بادی‌ها به گیرنده‌های Fc سطح نوتروفیل‌ها و سلول‌های NK متصل شوند که سپس سلول‌های اندوتلیال را می‌کشند. افزون بر این آلوآنتی‌بادی‌ها که به سطح اندوتلیال متصل می‌شوند ممکن است به‌طور مستقیم کارکرد اندوتلیال را تغییردهند که این تغییر رانیز با القای پیام‌های درون سلولی که موجب افزایش بروز سطحی مولکول‌های پیش‌التهابی و پیش‌انعقادی می‌شوند، صورت می‌دهند.

الگوی بافت‌شناسی بارز رد حاد پیوندهای کلیه با میانجی‌گری آنتی‌بادی، التهاب حاد گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبول‌ها با انسداد لخته‌ای مویرگ‌های

1. Acute antibody-mediated rejection

موضعی است (شکل ‎9C-17‎). شناسایی قطعه Cd4 کمپلمان از طریق ایمونوهیستوشیمی در مویرگ‌های آلوگرافت‌های کلیه در نقش شاخص بالینی از فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان و رد هومورال به‌کار می‌رود (شکل ‎9-17‎). در بخش قابل‌توجهی از موارد رد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی، رسوب Cd4 قابل‌شناسایی نبوده که این حالت نشانگر تخریب سلول‌های اندوتلیال با آثار مستقل از کمپلمان آلوآنتی‌بادی‌ها می‌باشد که پیش‌تر بیان شد.

رد مزمن و اختلال رگ‌های پیوند

با وجود این‌که درمان رد حاد پیشرفت نموده است، اما مسبب اصلی شکست خوردن در پیوندهای عضو رگ‌دار، رد مزمن شده است. از سال ۱۹۹۰ تاکنون با وجود پیشرفت‌در زمینه درمان سرکوب‌کنندگی ایمنی، بقای یک ساله کلیه پیوندشده بیش از ۹۰ درصد بوده اما بقای ده ساله کلیه پیوندشده هنوز نزدیک به ۶۰ درصد باقی مانده است. رد مزمن پیوند به‌تدریج در طی ماه‌ها و یا سال‌ها ایجاد و گسترش می‌یابد که ممکن است با بروز رد حاد پیوند همراه شود هر چند که این حالت همیشگی نیست. رد مزمن بافت‌های پیوندی مختلف با تغییرات آسیب‌شناختی متفاوت و جداگانه‌ای همراه می‌باشد. در کلیه و قلب، رد مزمن پیوند موجب انسداد رگی و فیبروز می‌شود. در ریه‌های پیوندی رد مزمن همراه با ضخیم‌شدن راه‌های هوایی کوچک (التهاب تحلیل‌برنده برونشیول‌ها[1]) بوده و در پیوندهای کبد، مجاری صفراوی فیبروزه و غیر کارا خواهند شد.

ضایعه شخص رد مزمن در اعضای پیوندی رگ‌دار انسداد شریانی در اثر تکثیر سلول‌های عضله صاف انتیما بوده و در نهایت عضو پیوندی در اثر آسیب ناشی از ایسکمی از دست می‌رود (شکل ‎8C-17‎). تغییرات در شریان‌ها موسوم به اختلال رگ‌های عضو پیوندی[2] یا آرتریواسکلروز تسریع شده[3] (شکل ‎9E-17‎) می‌باشد. اختلال رگ‌های عضو پیوندی به وفور در رد آلوگرافت‌های قلبی و کلیوی مشاهده می‌شود و در هر عضو پیوندی رگ‌دار در طی ۶ ماه تا یک سال بروز می‌کند. سازوکارهای احتمالی ضایعات انسدادی رگی رد مزمن عبارتند از: فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو و ترشح سایتوکاین‌هایی که تکثیر سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف را تحریک می‌کنند. هم‌گام با پیشرفت ضایعات شریان‌ها در اثر آرتریواسکلروز پیوند، جریان خون به پارانشیم عضو پیوندی کاهش می‌یابد. پارانشیم به آهستگی با نوعی بافت فیبروز غیرکارآمد جایگزین می‌شود. هم‌چنین فیبروز بینابینی که در رد مزمن دیده می‌شود، ممکن است یک پاسخ ترمیمی به آسیب سلول‌های پارانشیمی باشد که در اثر کشمکش‌های پی‌درپی رد حاد با میانجی‌گری آنتی‌بادی یا سلولی، ایسکمی پیش از عمل جراحی، آثار سمی داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و حتی عفونت‌های ویروسی مزمن به وجود آمده باشد. این روند به اختلال قلبی همراه با پرخونی یا آریتمی در قلب پیوندشده در بیماران و یا از دست رفتن کارکرد گلومرول و اختلال ایسکمی کلیوی در کلیه پیوندی در بیماران منتهی می‌شود.

پیشگیری و درمان رد آلوگرافت

چنان‌چه گیرنده عضو پیوندی آلوگرافت از سیستم ایمنی کارایی برخوردار باشد، پیوند به‌طور تقریبی همواره به نوعی از رد پیوند می‌انجامد. شیوه‌های مورد استفاده در کار بالینی و مدل‌های آزمایشگاهی، که به منظور پیشگیری یا تأخیر رد پیوند به‌کار می‌روند عبارتند از: سرکوب عمومی سیستم ایمنی و به حداقل رساندن قدرت پاسخ ایمنی اختصاصی علیه آلوآنتی‌ژن‌ها. هدف مهم در پیوند اعضا، القای تحمل اختصاصی به بافت دهنده، که سبب بقای عضو پیوندی بدون‌سرکوب غیراختصاصی ایمنی می‌باشد، است.

روش‌های کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها

در پیوند اعضا در انسان، مهم‌ترین شیوه برای کاهش دادن ایمنی‌زایی پیوند، کم کردن تفاوت‌های آلوآنتی‌ژن‌های دهنده و گیرنده می‌باشد. به‌طور معمول چندین آزمایش برای کاهش خطر رد ایمونولوژیک عضو پیوندی وجود دارد که عبارتند از: تعیین گروه خون، تعیین آلل‌های HLA بارزشده بر سطح سلول‌های دهنده و گیرنده

---

1. Bronchiolitis obliterans
2. Graft vasculopathy
3. Accelerated graft arteriosclerosis

به نام آزمایش تعیین بافت[1]؛ شناسایی آنتی‌بادی‌های از پیش تولیدشده در گیرنده‌ای که HLA و دیگر آنتی‌ژن‌های مربوط بـه مـعیت دهـنده را شـناسایی مـی‌نمایند؛ شناسایی آنتی‌بادی‌های از پیش تولیدشده در گیرنده که به آنتی‌ژن‌های لکوسیت‌های دهـنده مـتصل مـی‌شوند (بـه نـام آزمـایش سازگاری متقاطع[2]). همه این آزمایش‌ها در مـواردمـختلف عمل پیوند عضو انجام نمی‌شوند. هر یک از این آزمایش‌ها در ادامه به‌صورت خلاصه بیان شده و در مورد اهمیت آن‌ها بحث خواهد شد.

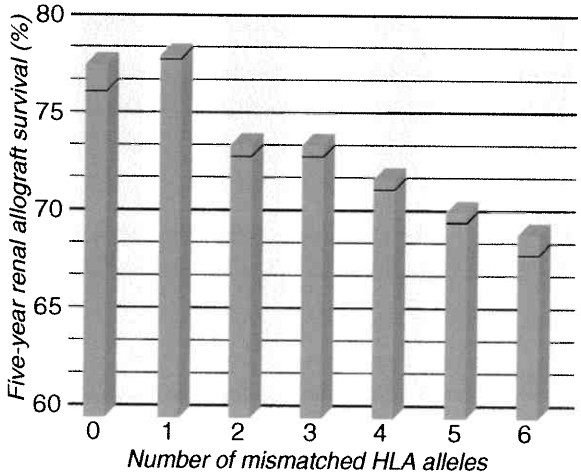
برای جلوگیری از رد فوق حاد دهنده، پیوند از نظر آنتی‌ژن‌های گروه خـونی ABO طـوری گـزینش می‌شودکـه مشـابه آنـتی‌ژن‌های گـیرنده بـاشد. ایـن آزمایش به‌طور ثابت برای پیوند کلیه و قلب انجام می‌شود، زیرا کلیه و قـلب پـیوندشده در صـورت نـاسازگاری گـروه خونی ABO بـین دهـنده و گـیرنده بـقا نـخواهـند یـافت. آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی اختصاصی بـرای آنـتی‌ژن‌های گروه خونی ABO آلوژن (پیش‌تر بیان شد) موجب رد فوق حاد می‌شوند. تعیین گروه خونی با مخلوط کردن گلبول‌های قرمز خونی بیمار با سرم‌های استاندارد حاوی آنـتی‌بادی‌ها *anti-A* و *anti-B* صورت مـی‌گیرد. اگـر بـیمار هـر یک از آنتی‌ژن‌های گروه خونی را بارز سازد، سرم اختصاصی برای آنتی‌ژن گلبول‌های قرمز را آگلوتینه می‌نماید. زیست‌شناسی سیستم گروه خونی ABO در ادامه در همین فصل، در زمینه انتقال خون مورد بحث قرار می‌گیرد.

در عمل پیوند کلیه هر چه تعداد آلل‌های MHC مشابه بین دهنده و گیرنده بیش‌تر باشد بقای عضو پیوندی بیش‌تر است (شکل ۱۰-۱۷). سازگاری HLA اثر مهمی بر بقای پیوند پیش از استفاده معمول از داروهای سرکوب‌گر ایمنی داشت، اما هنوز هم در مواقعی که آلل‌های HLA در دهنده و گیرنده از ناسازگاری کم‌تری برخوردارند بـه‌طور قـابل تـوجهی بـقای عـضو پـیوندی افـزایش دارد. آزمایش‌های بالینی در گذشته با استفاده از روش‌های قدیمی تعیین سازگاری بافتی نشان داده بودند که بـرای پـیش‌بینی بقای کلیه پیوندشده، در میان همه آلل‌های جایگاه کلاس I و II سازگاربودن HLA-A، HLA-B و HLA-DR از همه مهم‌تر می‌باشند. HLA-C به انـدازه HLA-A و HLA-B پلی‌مورف نبوده و HLA-DR و HLA-DQ نیز پیوستگی غیرمتعادل داشته به‌طوری که بررسی سازگاری در جـایگاه DR سبب سازگاری در جایگاه DQ نیز خواهد شد. اگرچه روش‌های تعیین سازگاری بافتی در بسیاری از مراکز شامل جـــایگاه‌های HLA-C، HLA-DQ و HLA-DP نـــیز می‌باشد، اما غالب اطلاعات موجود در بقای عضو پیوندی مربوط به ناسازگاری در جایگاه‌های HLA-A، HLA-B و HLA-DR می‌باشد. از آن‌جا که برای هر ژن HLA دو آلل به شکل هم غالب به ارث می‌رسند، احتمال سازگاری بین دهنده و گیرنده از صفر تا شش آنتی‌ژن HLA از ایـن سـه جایگاه، متغیر است. چنان‌چه هر شش آنتی‌ژن سازگار باشد (صفر آنتی‌ژن ناسازگار)، بهترین بقای پیوند قابل پـیش‌بینی است و پیوندهایی با یک آنتی‌ژن ناسازگار، دارای سرنوشت اندکی بدتر است. ناسازگاری ۲ یا بیش‌تر از ژن‌های HLA حتی تأثیر بیش‌تری بر روی پیوندهای کلیه دهنده، از افراد غیر زنده (غیر خویشاوند) دارد. بنابراین، سعی می‌شود تـا تـعداد تـفاوت‌ها در آلل‌هـای HLA بـارز شـده بـر سـطح سلول‌های دهنده و گیرنده اندک باشد تا بدین شکل احتمال رد پیوند کاهش نسبی داشته باشد.

در پیوند کلیه احتمال یافتن کلیه سازگار از نـظر HLA وجود دارد، چرا که کلیه‌های دهنده قبل از پیوند در بـانک اعضا نگهداری می‌شود تا گیرنده‌ای که به‌طور کامل سازگار است، شناسایی شود. هم‌چنین بیماران در انتظار پیوند کلیه به‌طور معمول تا پیداشدن عضوی با سازگاری مـناسب بـا دیالیز قابل درمـان هسـتند. در مـورد پـیوند قـلب و کـبد، نگهداری عضو دشوارتر است و بیش‌تر گیرنده‌ها در شرایط بحرانی به سر می‌برند. بـه ایـن دلایـل تـعیین HLA بـرای دهندگان و گیرندگان مورد ملاحظه قرار نمی‌گیرند و گزینش دهنده فقط براساس سازگاری گروه خونی ABO و سازگاری از لحاظ آناتومی صورت می‌گیرد. در پیوند قلب، به عـلت تعداد اندک دهـنده‌ها، نـیاز مـبرم بـرای پـیوند و هـم‌چنین موفقیت در سرکوب ایمنی، بـر سـودمندی امکـان کـاهش نـاسازگاری HLA بـین دهـنده و گـیرنده، بـرتری دارد. همان‌طور که در ادامـه بـیان خـواهـد شـد، در پـیوند مـغز استخوان، سازگاری HLA برای کاهش خطر بیماری پیوند بر ضد میزبان ضروری است.

---

1. Tissue typing
2. Cross-matching



شکل ۱۰-۱۷. تأثیر سازگاری MHC بر بقای پیوند. سازگار بودن آلل‌های MHC بین دهنده و گیرنده به‌طور چشمگیری بقای پیوند کلیه آلوگرافت را افزایش می‌دهد. اطلاعات نشان داده شده مربوط به عضوهای پیوندی از دهنده‌های مرده[1] (جسد) می‌باشند. سازگار بودن HLA بر روی بقای کلیه آلوگرافت از دهنده‌های زنده اثر کم‌تری دارد و برخی از آلل‌های MHC نقش بیش‌تری در نتایج حاصل از پیوند دارند.

بیش‌تر روش‌های تعیین هاپلوتایپ HLA براساس واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) بوده که به‌جای روش‌های سرولوژیک قدیمی انجام می‌شود. ژن‌های MHC را می‌توان با PCR تکثیر نمود که این امر با استفاده از پرایمرهایی که به توالی‌های حفاظت‌شده بین انتهاهای 5′ و 3′ اگزون‌های رمزکننده نواحی پلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس I و II متصل می‌شوند، انجام می‌گیرد. سپس قطعه تکثیر یافته را می‌توان تعیین توالی نمود. بنابراین با تعیین توالی نوکلئوتیدی و همین‌طور پیش‌بینی توالی اسید آمینه‌ای می‌توان آلل‌های MHC هر سلولی را تعیین کرد و بدین روش تعیین بافت به‌طور مولکولی و دقیق انجام خواهد شد. بر پایه این‌گونه آزمایش‌ها تعیین توالی DNA، اساس نام‌گذاری آلل‌های HLA به‌صورتی تغییر نمود که بسیاری از آلل‌هایی که پیش‌تر با روش‌های سرولوژیک شناسایی نشده بودند را نیز در بر گیرد. هر آلل با توالی از حداقل ۴ عدد مشخص می‌شود هر چند که برخی از آلل‌ها برای معرفی دقیق نیاز به ۶ یا ۸ عدد دارند. به‌طور معمول دو عدد نخست مربوط به آلوتایپ سرولوژیک قدیمی بوده و اعداد سوم و چهارم نشانگر زیرنوع می‌باشند. آلل‌هایی که در چهار عدد نخست با یکدیگر متفاوت هستند، پروتئین‌هایی با اسیدآمینه‌های مختلف رمز می‌نمایند. برای نمونه HLA-DRB1*1301 آلل 01 از خانواده HLA-DR13 آللی ژن رمزکننده پروتئین $\beta1$ مولکول HLA-DR می‌باشد.

بیماران در انتظار پیوند آلوگرافت هم‌چنین از نظر وجود آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده بر ضد مولکول‌های MHC دهنده با دیگر آنتی‌ژن‌های سطحی سلول آزمایش می‌شوند. دو نوع آزمایش برای ردیابی این نوع آنتی‌بادی‌ها انجام می‌شود. در آزمایش آنتی‌بادی واکنش‌دهنده پانل[2]، بیماران در انتظار پیوند عضو از نظر حضور آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته‌شده واکنش دهنده با مولکول‌های HLA آلوژن شایع در جمعیت، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. این نوع آنتی‌بادی‌ها که ممکن است تولید آن‌ها پیامد حاملگی‌های قبلی، انتقال خون یا عمل پیوند عضو باشد، می‌توانند خطر رد فوق حاد یا رد حاد رگی را تعیین نمایند. مقادیر اندکی از سرم بیماران با دانه‌های نشان‌دار شده با ماده فلوئورسنت و پوشیده از مولکول‌های MHC مشخص، مخلوط می‌شوند. مولکول‌های MHC مزبور نماینده آلل‌های MHC که ممکن است در عضو پیوندی وجود داشته باشند، خواهند بود. هر آلل MHC به یک دانه با ماده فلوئورسنت متفاوت متصل است. اتصال آنتی‌بادی‌های بیمار به دانه‌ها با فلوسایتومتری تعیین می‌شود. نتایج به‌صورت درصد آنتی‌بادی واکنش‌دهنده[3] (PRA)، که مقدار درصد آلل MHC که سرم بیمار با آن واکنش داده است، گزارش

---
1. Cadaver
2. Panel reactive antibody test
3. Percent reactive antibody test

می‌گردد. PRA در موارد مختلفی در زمانی که بیمار در انتظار پیوند عضو می‌باشد، تعیین می‌شود؛ زیرا PRA می‌تواند با توجه به پانلی که به‌طور اتفاقی انتخاب می‌شود و یا تغییرات احتمالی مقدار آنتی‌بادی سرم با گذشت زمان، متغیر باشد.

اگر فرد دهنده عضو واجد شرایط مشخص شود، آزمایش سازگاری متقاطع انجام می‌شود تا در بیمار احتمال وجود آنتی‌بادی‌هایی که به‌طور اختصاصی با سلول‌های دهنده واکنش می‌دهند، مشخص گردد. در این آزمایش سرم گیرنده با لنفوسیت‌های خونی دهنده مخلوط می‌شوند. سپس از آزمایش‌های سلول‌کشی با میانجی‌گری کمپلمان[1] یا فلوسایتومتری برای تعیین آنتی‌بادی‌ها در سرم فرد گیرنده که به سلول‌های دهنده متصل شده‌اند، استفاده می‌شود. برای نمونه، کمپلمان به مخلوط سلول‌ها و کمپلمان افزوده شده و در صورت آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده که به‌طور معمول بر ضد مولکول‌های MHC دهنده وجود دارند، سازگاری متقاطع مثبت می‌شود و نشان‌دهنده آن است که دهنده برای گیرنده مناسب نمی‌باشد.

سرکوب ایمنی به منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت

داروهای سرکوب‌کننده ایمنی که لنفوسیت‌های T را مهارکرده یا از بین می‌برند، اصلی‌ترین عوامل به‌کار رفته در درمان یا پیشگیری رد پیوند می‌باشند. چندین روش سرکوب ایمنی به‌طور رایج در حال استفاده می‌باشند (شکل ۱۱-۱۷).

مهارکننده‌های مسیرهای پیام‌رسانی سلول T

سایکلوسپورین و FK506 (تاکرولیموس) از مهارکننده‌های کلسینورین می‌باشد که رونویسی از ژن‌های خاصی در سلول‌های T راکه به‌طور جالب توجهی ژن‌های رمزکننده سایتوکاین‌ها مانند IL-2 را مهار می‌کنند. سایکلوسپورین یک پپتید قارچی است و با میل پیوندی زیادی به یک پروتئین سلولی که در همه جا یافت می‌گردد و سایکلوفیلین نامیده می‌شود، متصل می‌شود. مجموعه سایکلوسپورین و سایکلوفیلین به سرین / ترئونین فسفاتاز کلسینورین که با کلسیم /کالمودولین فعال‌شده، متصل شده و فعالیت آنزیمی آن را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۷). از آن‌جا که کلسینورین برای فعال کردن عامل رونویسی NFAT (عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال‌شده) مورد نیاز می‌باشد، سایکلوسپورین فعال‌شدن NFAT، رونویسی از IL-2 و دیگر ژن‌های سایتوکاینی را مهار می‌کند.

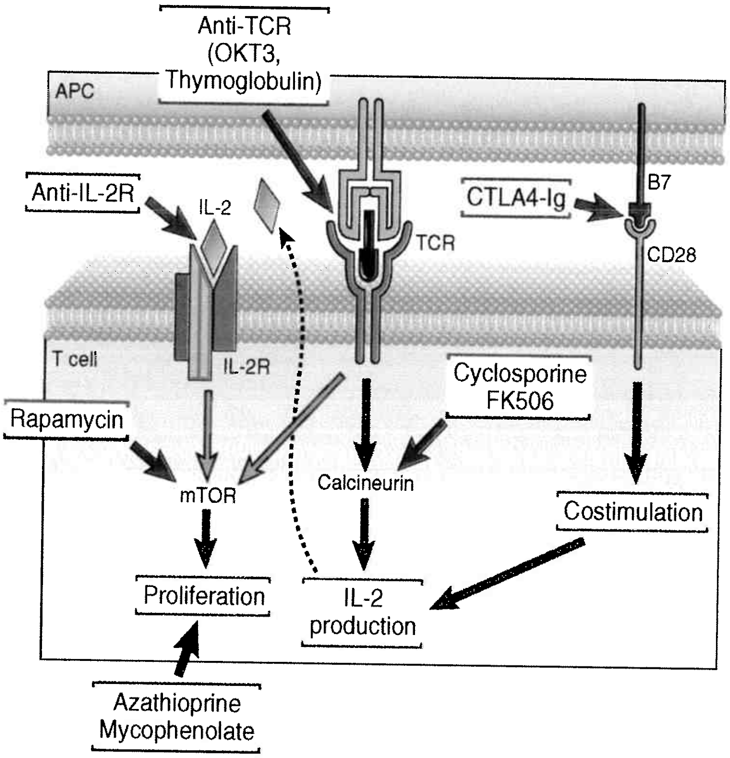
پیامد نهایی این اثر سایکلوسپورین، مهار رشد و تمایز سلول‌های T تحت تأثیر IL-2 است. FK506 نوعی ماکرولید است که باکتری آن را می‌سازد و کارکرد آن شبیه به سایکلوسپورین است. FK506 و پروتئین متصل‌شونده به آن (به نام FKBP)، مانند مجموعه سایکلوسپورین - سایکلوسپورین است. FK506 و پروتئین متصل‌شونده به آن (به‌نام FKBP)، ***مانند مجموعه سایکلوسپورین - سایکلوفیلین قادر به اتصال به کلسی‌نورینن و مهار فعالیت آن است.***

با شروع استفاده از سایکلوسپورین در کار بالینی، عصر نوین پیوند اعضا آغاز شد. امروزه، نتیجه استفاده از سایکلوسپورین، FK506 و دیگر داروهایی که به تازگی معرفی شده‌اند افزایش بقای اکثر پیوندهای آلوگرافت به بیش از ۵ سال می‌باشد (شکل ۱۲-۱۷). با وجود این، این داروها محدودیت‌هایی نیز دارند. برای نمونه، غلظتی از داروی سایکلوسپورین که سبب سرکوب مناسب سیستم ایمنی می‌شود، موجب آسیب کلیه و گاهی حملات رد پیوند مقاوم به سایکلوسپورین میشود. FK506 در ابتدا برای گیرندگان پیوند کبد استفاده می‌شد، اما اکنون به‌طور گسترده برای سرکوب ایمنی در گیرندگانه پیوند کلیه، شامل آن‌هایی که به‌طور مناسب با سایکلوسپورین کنترل نمی‌شوند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

داروی سرکوب‌گر ایمنی راپامایسین[2] (سیرولیموس[3]) تکثیر سلول T با میانجی‌گری عامل رشد را مهار می‌کند. همانند FK506، راپامایسین به FKBP متصل شده اما مجموعه راپامایسین - FKBP کلسی‌نورین را مهار نمی‌نماید. به‌جای آن مجموعه مزبور به

---

1. Subtype
2. Rapamycin
3. Sirolimus

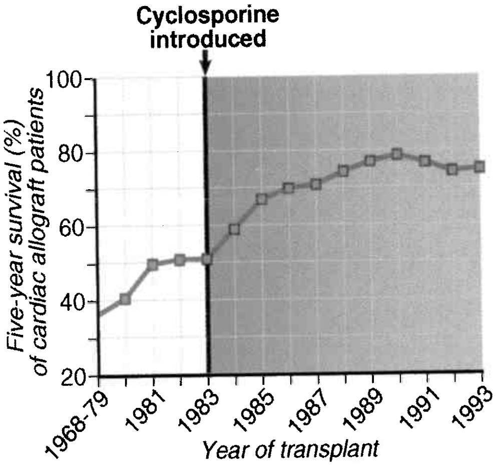


شکل ۱۱-۱۷. سازوکارهای فعالیت داروهای سرکوب‌کننده ایمنی. هر گروه اصلی از داروهای به کار برده برای پیشگیری یا درمان رد پیوند، با اهداف مولکولی این داروها، نشان داده شده است.

نوعی آنزیم سلولی موسوم به مجموعه ۱ هدف راپامایسین در پستانداران[1] (mTORC1) متصل شده و آن را مهار می‌کند. mTORC1 نوعی پروتئین کیناز سرین / ترئونین است که برای ترجمه پروتئین‌هایی که بقا و تکثیر سلول را پیش می‌برند، مورد نیاز است. mTORC1 به‌طورمنفی با نوعی مجموعه پروتئینی به نام مجموعه ۱ اسکلروزیس گره‌دار[2] (TSC1-TSC2) کنترل می‌شود. انتقال پیام از فسفاتیدل اینوزیتول -۳ کیناز[3] - (PI3K) Akt موجب فسفوریله‌شدن TSC2 و رهاشدن mTOR از کنترل می‌گردد. چندین مسیر انتقال پیام گیرنده عامل رشد شامل مسیر گیرنده IL-2 در سلول‌های T، mTOR را از طریق PI3K-Akt فعال نموده که این امر سبب ترجمه پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت چرخه سلولی می‌شود. بنابراین با مهار کارکرد mTORC1 راپامایسین تکثیر سلول T را تحت تأثیر IL-2، مهار می‌کند. استفاده ترکیبی سایکلوسپورین (متوقف‌کننده سنتز IL-2) و راپامایسین (متوقف‌کننده تکثیر با واسطه IL-2) مهارکننده قوی پاسخ‌های سلول T می‌باشد. شایان توجه است راپامایسین تولید سلول‌های T اجرایی را مهارکرده اما به بقا یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی آسیبی نمی‌رساند و احتمال دارد سبب پیشبرد سرکوب ایمنی رد پیوند عضو شود. mTORC1 در فعالیت‌های سلول‌های دندریتیک نقش داشته و بنابراین راپامایسین با تأثیر بر سلول‌های دندریتیک موجب سرکوب پاسخهای سلول T می‌شود. هم‌چنین mTORC1 در تکثیر و پاسخ‌های آنتی‌بادی سلول B نقش دارد و بنابراین راپامایسین در پیشگیری یا درمان رد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی نیز کارآمد است.

دیگر مولکول‌های شرکت‌کننده درانتقال پیام از سایتوکاین و گیرنده سلول T نیز اهدافی برای داروهای سرکوب‌گر ایمنی محسوب شده در مراحل اولیه کارآزمایی

1. Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)
2. Tuberous sclerosis complex 1 (TSC1)
3. Phosphotidyinositol-3 kinase (PI3K)



شکل ۱۲-۱۷. تأثیر سایکلوسپورین در بقای پیوند. میزان بقای ۵ ساله برای بیماران پیوند آلوگرافت قلب مشاهده می‌شود، که به‌طور چشمگیری از زمان شروع مصرف سایکلوسپورین یعنی ۱۹۸۳، افزایش یافته است.

بالینی برای درمان یا پیشگیری از رد پیوند عضو قرار دارند. این اهداف مولکولی شامل JAK3، نوعی کیناز مرتبط با انتقال پیام از گیرنده‌های مختلف سایتوکاینی شامل IL-2، و پروتئین کیناز C، نوعی کیناز ضروری در انتقال پیام از گیرنده سلول T، می‌باشند.

آنتی‌متابولیت‌ها

سموم متابولیکی که سبب کشتن سلول‌های T در حال تکثیر می‌شوند همراه با دیگر داروها برای درمان رد پیوند استفاده می‌شوند. این عوامل سبب مهار تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی در طی تکامل آن‌ها شده و هم‌چنین موجب کشتن سلول‌های T بالغ در حال تکثیری که با آلوآنتی‌ژن‌های تحریک شده‌اند، می‌گردند. نخستین دارویی که از این دسته برای پیشگیری و درمان رد پیوند ابداع گردید، آزاتیوپرین[1] بود. این دارو هنوز استفاده می‌شود ولی برای پیش‌سازهای لکوسیت‌ها در مغز استوان و انتروسیت‌ها در روده، سمی می‌باشد. پرمصرف‌ترین داروی این گروه مایکوفنولات موفتیل[2] *(MMF)* است. MMF به مایکوفنولیک اسید، متابولیزه شده و سبب مهار ایزوفرم اختصاصی لنفوسیت از آنزیم اینوزین منوفسفات دهیدروژناز می‌گردد. این آنزیم برای ساخت معمول نوکلئوتیدهای گوانینی سلول مورد نیاز است. از آن‌جا که MMF به‌طور انتخابی ایزوفرم لنفوسیتی آنزیم مزبور را مهار می‌کند آثار سمی ناچیزی بر روی سلول‌های دیگر دارد. MMF اکنون به‌طور معمول به‌صورت ترکیب با سایکلوسپورین یا FK506 برای جلوگیری از رد حاد آلوگرافت استفاده می‌شود.

آنتی‌بادی‌های ضدلنفوسیتی مهارکننده فعالیت و یا حذف‌کننده لنفوسیت‌ها

آنتی‌بادی‌هایی که با ساختارهای سطحی سلول T واکنش می‌دهند سبب حذف یا مهار سلول‌های T می‌شوند. از این آنتی‌بادی‌ها برای درمان حملات رد حاد پیوند استفاده می‌شود. نخستین آنتی‌بادی ضد سلول T به‌کار رفته در بیماران پیوندی یک آنتی‌بادی مونوکلونال بود که OKT3 نامیده می‌شد و برای CD3 انسانی اختصاصی است (OKT3 نخستین آنتی‌بادی مونوکلونال به‌کار رفته به‌عنوان یک دارو در انسان‌ها بوده، اما تولید آن زیاد به‌طول نیانجامید). هم‌چنین سال‌هاست از آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال خرگوشی و اسبی اختصاصی برای مخلوطی از پروتئین‌های سطحی سلول T انسانی، به نام گلوبولین ضد تیموسیت، برای درمان رد حاد پیوند استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی‌های ضد سلول T، سلول‌های T گردش خون را یا با فعال نمودن سیستم کمپلمان حذف نموده و یا این‌که آن‌ها را برای بلعیده‌شدن اپسونیزه می‌نمایند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دیگری که امروزه کاربرد بالینی دارند، آنتی‌بادی‌های اختصاصی CD25، زیر واحد آلفای گیرنده IL-2، می‌باشند. این واکنشگرها[3] احتمال دارد (اتصال IL-2 به لنفوسیت‌های T فعال‌شده و انتقال پیام از IL-2 را مهار کنند).

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگر مورد استفاده در پیوند عضو، IgM موشی اختصاصی برای CD52 می‌باشد. CD52 نوعی پروتئین سطحی سلول است که به‌طور

---

1. Azathioprine
2. Mycophenolate mofetil (MMF)
3. Reagent

گسترده بر سطح سلول‌های B و T بارز شده و کارکرد آن ناشناخته می‌باشد. آنتی CD52 در ابتدا برای درمان نئوپلاسم‌های بدخیم سلول B ابداع شد و مشخص گردید که هفته‌ها پس از تزریق به بیماران به‌طور قابل توجهی موجب حذف اکثر سلول‌های B و T محیطی می‌شود. در کارآزمایی‌های جاری، آنتی CD52 قبل و در ابتدای پیوند عضو تجویز شده، با این امید که ممکن است سبب برقراری طولانی‌مدت نوعی تحمل بافت پیوندی در جریان تکامل لنفوسیت‌ها در حضور آلوگرافت گردد.

محدودیت اصلی به‌کارگیری آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلی‌کلونال از گونه‌های دیگر آن است که افراد دریافت‌کننده چنین عواملی آنتی‌بادی‌های ضدایمونوگلوبولینی (Ig) تولید نموده که باعث حذف Ig بیگانه تزریق شده می‌گردند. به همین دلیل آنتی‌بادی‌های کیمریک انسانی ـ موشی (انسانی شده) (مانند آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و CD25) که کم‌تر ایمنی‌زا هستند، ابداع شده‌اند.

مهارکننده‌های کمک تحریکی[1]

دارویی که مسیرهای کمک تحریکی سلول T را مهار می‌کنند برای کاهش رد پیوند حاد آلوگرافت استفاده می‌شوند. دلیل اصلی استفاده از این داروها جلوگیری از ایجاد پیام‌های کمک تحریکی مورد نیاز برای فعال شدن سلول‌های T می‌باشد (بازگشت به فصل ۹). به یاد داریم که CTLA-4-Ig شکل محلول با میل پیوندی زیاد CTLA-4 با دمین Fc آنتی‌بادی IgG ادغام شده، سبب مهار برهم‌کنش‌های مولکول‌های B7 سطح APC با مولکول CD28 سلول T می‌شود (بازگشت به شکل ۷-۹). این دارو با استفاده در گیرندگان عضو پیوندی تأیید گرفته است. پژوهش‌های بالینی نشان داده است که CTLA-4-Ig همان تأثیر سایکلوسپورین را در پیشگیری از رد حاد پیوند دارد، مورد استفاده قرار می‌گرفتند نیز توسعه یافتند، برای نمونه پژوهش‌ها بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که استفاده از آنتی‌بادی که به لیگاند CD40 سلول T متصل می‌شود و از برهم‌کنش آن با CD40 سطح APC‌ها جلوگیری می‌کند (بازگشت به فصل ۹)، موجب پیشگیری از رد پیوند می‌شود. در برخی پروتکل‌های تجربی، مهار هم‌زمان B7 و CD40 به نظر می‌آید برای بقای پیوند کارآمدتر از استفاده از هر کدام از آن‌ها به تنهایی است. با وجود این، آنتی‌بادی ضد CD40L دارای اثر جانبی شدیدی شامل عوارض ایجاد لخته بوده که به نظر مربوط به بروز CD40L بر روی پلاکت‌ها باشد.

داروهای هدف‌گیرنده آلوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B آلوراکتیو

هم‌گام با شناخت اهمیت آلوآنتی‌بادی‌ها در ایجاد رد حاد و شاید مزمن پیوند، روش‌های درمانی بیماری‌های دیگری که در آن‌ها آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B مورد هدف بودند، برای بیماران پیوندی مورد استفاده قرار می‌گرفتند نیز توسعه یافتند، برای نمونه گاهی از پلاسمافرزیس برای درمان رد حاد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی استفاده می‌شود. در این روش خون فرد با پمپ از درون نوعی ماشین که پلاسما را برداشته و سلول‌های خونی را به گردش خون باز می‌گرداند، عبور می‌نماید. با این روش آنتی‌بادی‌های گردشی شامل آنتی‌بادی‌های بیماری‌زای واکنش‌گر با غیرخودی برداشته می‌شوند. هم‌چنین درمان یا تجویز ایمونوگلوبولین درون وریدی (IVIG) که برای درمان چندین بیماری التهابی با میانجی‌گری آنتی‌بادی استفاده می‌گردد، می‌تواند برای کاهش رد حاد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی به‌کار رود. در درمان با IVIG، مخلوطی از IgG دهندگان سالم به‌صورت درون وریدی به بیمار تزریق می‌شود. سازوکارهای اثر این نوع درمان به‌طور کامل مشخص نیست اما احتمال دارد IgG تزریق شده به گیرنده‌های Fc بیمار بر سطح سلول‌های مختلف متصل شود. این امر موجب کاهش تولید آلوآنتی‌بادی‌ها و مهار کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌های خود بیمار می‌گردد. هم‌چنین IVIG تخریب آنتی‌بادی‌های بیمار را از طریق مهار رقابتی اتصال آن‌ها به گیرنده Fc نوزادی افزایش می‌دهد (بازگشت به فصل ۵). در بعضی موارد رد حاد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها، سلول‌های B را با استفاده از تجویز rituximab، یک آنتی‌بادی ضد CD20 می‌باشد که برای درمان لنفوم‌های سلول B و بیماری‌های خودایمن تأیید گرفته است، حذف می‌کنند.

1. Costimulatory blokade

داروهای ضدالتهابی

عوامل ضدالتهابی، به‌ویژه کورتیکواستروئیدها، به‌وفور برای کاهش واکنش التهابی بر ضد آلوگرافت‌های اعضا استفاده می‌شوند. سازوکار فرضی اثر این هورمون‌های طبیعی و مواد مشابه (آنالوگ‌های) صنعی آن‌ها، مهار سنتز و ترشح سایتوکاین‌ها شامل عامل نکروزدهنده تومور (TNF)، IL-1 و دیگر میانجی‌های التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها، گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتریک اکسید که با ماکروفاژها و دیگر سلول‌های التهابی تولید می‌شوند، می‌باشند. پیامد نهایی این نوع درمان کاهش فراخوانی لکوسیت‌ها، التهاب و آسیب بافت پیوندی است.

پروتکل‌های درمانی معمول سرکوب‌گر ایمنی در حال حاضر بقای پیوند را به نحو چشمگیری بهبود بخشیدها ست. پیش از استفاده از مهارکننده‌های کلسی‌نورین، بقای یک ساله پیوند کلیه از جسد غیرخویشاوند بین ۵۰ درصد تا ۶۰ درصد و بقای پیوند خویشاندی زنده (که با گیرنده بهتر سازگار است) ۹۰درصد بود. با روی کار آمدن سایکلوسپورین، FK506، راپامایسین و MMF طول عمر یک‌ساله پیوند از جسد غیرخویشاوند به حدود ۹۰ درصد رسیده است. در مورد پیوند قلب که امکان انجام بررسی سازگاری HLA از نظر عملی میسر نیست، در حال حاضر با تجویز سایکلوسپورین بقای یک ساله حدود ۹۰ درصد است و میزان بقای ۵ ساله آن نزدیک به ۷۵٪ است (بازگشت به شکل ۱۱-۱۷). تجربیات مربوط به دیگر اعضا محدودتر است، اما با استفاده از درمان‌های جدید سرکوب‌گر ایمنی میزان بقای ۱۰ ساله پانکراس و کبد به ترتیب در حدود ۶۰ درصد و ۷۵ درصد بوده و بقای ۳ ساله ریه پیوندی از ۷۰ درصد به ۸۰ درصد در گیرنده‌ها رسیده است.

به‌طور معمول سرکوب شدید سیستم ایمنی در ابتدای عمل پیوند عضو با استفاده از ترکیب داروها صورت گرفته و پس از چند روز داروها برای تداوم و برقراری طولانی‌مدت عمل سرکوب‌کنندگی ایمنی تغییر می‌یابند. برای نمونه در مورد پیوند کلیه در بالغین، بیمار در ابتدا تحت درمان با آنتی‌بادی ضد IL-2R با آنتی‌بادی ضد (حذف‌کننده) سلول T و مقدار زیاد کورتیکواستروئید قرار گرفته و سپس درمان با تجویز مهارکننده‌های کلسی‌نورین، آنتی‌متابولیت و شاید مقادیر کم استروئیدها ادامه یابد. زمانی که رد حاد روی می‌دهد، با استفاده سریع از داروهای سرکوب‌گر ایمنی قوی می‌توان آن را کنترل نود. امروزه در پیوند اعضا، شایع‌ترین علت رد پیوندهای آلوگرافت، به‌ویژه قلب، رد مزمن است. رد مزمن شروعی بی‌سروصداتر از رد حاد دارد و با سرکوب ایمنی کمتر بازگشت‌پذیر است.

درمان با سرکوب ایمنی منجر به افزایش استعداد به انواع مختلف عفونت‌های درون سلولی و تومورهای مرتبط با ویروس می‌شود. هدف اصلی سرکوب ایمنی در رد پیوند کاهش تولید و فعالیت سلول‌های T کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs)، که واسطه رد سلولی حاد نیز هستند، می‌باشد. بنابراین جای شگفتی نیست که در گیرندگان پیوند نیز، دفاع در برابر ویروس‌ها و دیگر عوامل بیماری‌زای درون سلولی به علت سرکوب ایمنی، دچار ضعف می‌شود. باز فعال شدن هرپس ویروس‌های نهفته، مشکلی است که در بیماران سرکوب‌شده ایمنی به فراوانی دیده می‌شود، این موارد شامل سایتومگالوویروس (CMV)، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس واریسلا ـ زوستر (عامل آبله‌مرغان و زونا) و ویروس اپشتین‌بار (EBV). به این دلیل به منظور پیشگیری از عفونت‌های هرپس ویروس‌ها، گیرندگان پیوند تحت درمان پیشگیری کننده ضد ویروسی قرار می‌گیرند. گیرندگان آلوگرافت که دچار سرکوب ایمنی شده‌اند در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب نیز قرار دارند که در حالت طبیعی در افراد دارای صلاحیت ایمنی رخ نمی‌دهند. این‌ها عبارتند از عفونت‌های قارچی (پنوموسیستیس جیرووسی، هیستوپلاسموز و کوکسیدیوایدومایکوز)، عفونت‌های تک‌یاخته‌ای (توکسوپلاسموز) و عفونت‌های انگلی گوارشی (کریپتوسپوریدیوم و میکروسپوریدیوم). گیرندگان آلوگرافت که دچار سرکوب ایمنی شده‌اند، در معرض خطر بالاتری برای ایجاد سرطان (مانند اشکال متنوع سرطان پوست) در مقایسه با جمعیت عمومی دارند. بعضی از تومورهای شناخته شده که به فراوانی در گیرندگان آلوگرافت یافت می‌شوند، به نظر ناشی از ویروس‌ها می‌باشند و بنابراین ممکن است برخاسته از ایمنی ضدویروس نامناسب باشند. این تومورها شامل کارسینومای گردن رحم،

که با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در ارتباط می‌باشد و نیز لنفوم‌ها می‌باشد که با عفونت ویروس اپشتین‌بار ایجاد می‌شود لنفوم‌های یافت شده در گیرندگان آلوگرافت به‌عنوان یک گروه با نام اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLD) خوانده می‌شوند و بیش‌تر از لنفوسیت‌های B مشتق می‌شوند.

با وجود خطر عفونت‌ها و نئوپلازی همراه با استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، محدودیت اصلی مقادیری از این داروها است که می‌تواند توسط بیمار تحمل شود. این داروها شامل مهارکننده‌های کلسینورین، مهارکننده‌های mTOR، آنتی‌متابولیت‌ها و استروئیدها می‌باشند که سمیت مستقیم آن‌ها بر روی سلول‌ها با سرکوب ایمنی ارتباطی ندارد. در بعضی موارد سمیت بر همان سلول موجب رد پیوند می‌شود. برای نمونه سمیت سایکلوسپورین بر سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌های کلیه می‌تواند تفسیر کاهش کارکرد کلیوی را در گیرندگان آلوگرافت کلیه، پیچیده کند.

روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده

برای پیشگیری از رد پیوند آلوگرافت می‌توان در میزبان به آلوآنتی‌ژن‌های عضو پیوندی، تحمل ایجاد نمود. تحمل در این زمینه بدان معنی است که میزبان با وجود قطع عوامل سرکوب‌کننده ایمنی و یا ضدالتهاب، آسیبی به پیوند نزند. گمان می‌رود که سازوکارهای ایجاد تحمل پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) مشابه سازوکارهای ایجاد تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی (بازگشت به فصل ۱۵) بوده، که شامل آنرژی، حذف و سرکوب فعال سلول‌های T و آلوراکتیو می‌باشند. ایجاد تحمل در پیوند عضو ارزشمند می‌باشد زیرا واکنشی اختصاصی برای آلوآنتی‌ژن است و بنابراین از مشکلات اصلی مربوط به مهار غیراختصاصی ایمنی، به نام نقص ایمنی، که به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها و تومورها منتهی می‌شود، و هم‌چنین اثر سمی داروها جلوگیری خواهد شد. افزون بر این، دستیابی به القای تحمل پیوند، از احتمال رد مزمن نیز می‌کاهد که تا به امروز داروهای معمول سرکوب‌کننده ایمنی برای پیشگیری و درمان حملات رد حاد پیوند تجویز می‌شوند، بروز رد مزمن اثری نداشته‌اند. رویکردهای تجربی و مشاهدات بالینی گوناگون، احتمال دستیابی به ایجاد تحمل پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) را مژده می‌دهند. مداوار و همکارانش در آزمایش موش‌ها دریافتند که اگر نوزادان موش‌های یک نژاد (گیرنده) سلول‌های طحال نژاد دیگر (دهنده) را دریافت می‌کنند. گیرنده‌ها در آینده پیوندهای پوست از همان دهنده‌ها را می‌پذیرند. چنین تحملی اختصاصی آلوژن بوده زیرا گیرندگان، بافت‌های پیوندی از نژادهای دیگر موش را که آلل‌های MHC متفاوت از دهنده‌های مزبور را بارز می‌سازند، رد می‌کنند. در بیماران پیوند کلیه، که پیش‌تر خون حاوی لکوسیت‌های آلوژن را دریافت کرده‌اند، شیوع حملات رد حاد به مراتب کم‌تر از بیمارانی است که خون دریافت نکرده‌اند. توضیح احتمالی این واقعیت آن است که برخورد با آنتی‌ژن‌های لکوسیتی از طریق انتقال خون، سبب ایجاد تحمل به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌گردد. یکی از سازوکارهای خفته در پس القای این نوع تحمل ممکن است آن باشد که سلول‌های انتقالی دهنده، حاوی سلول‌های دندریتیک نابالغ بوده که موجب القای بی‌پاسخی به آلوآنتی‌ژن‌های دهنده می‌شوند. در واقع، امروزه انتقال خون در گیرندگان عضو، پیش از عمل پیوند، به عنوان درمان پیشگیری‌کننده برای کاهش رد پیوند استفاده می‌شود. برخی از گیرندگان کبد آلوگرافت توانایی نگاه‌داشتن عضوهای پیوندشده را حتی پس از قطع عوامل سرکوب‌کننده ایمنی دارند. سازوکار این نوع به ظاهر تحمل «خودبه‌خودی»، ناشناخته است ولی به‌نظر می‌آید منحصر به پیوندهای کبد باشد. چندین شیوه برای القای تحمل اختصاصی‌دهنده در گیرندگان آلوگرافت در حال آزمایش می‌باشند.

- ***مهار کمک محرک،*** پیش‌تر گمان می‌رفت که شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها در غیاب مهار محریک منجر به تحمل سلول T می‌شود و برخی از شواهد تجربی در حیوانات از این فرضیه حمایت می‌کنند. با وجود این آزمایش بالینی با عواملی که تحریک کمکی را مهار می‌سازند نشان میدهد آن‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت را مهار نموده ولی قادر به ایجاد تحمل طولانی‌مدت نیستند و بنابراین بیماران مجبور به ادامه درمان خواهند بود.

- **کیمریسم خون‌ساز**[1]. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، انتقال سلول‌های خونی دهنده به گیرنده پیوند، روند رد پیوند را مهار می‌سازد. اگر سلول‌های انتقال‌یافته یا دودمان سلول‌ها برای مدت طولانی در گیرنده بقا یابند، گیرنده نوعی کیمرا خواهد شد. کیمریسم خون‌ساز یا تحمل طولانی مدت آلوگرافت در تعداد اندکی از بیماران دریافت‌کننده کلیه آلوگرافت با پیوند سلول‌های مغز استخوان در زمان عمل پیوند عضو آلوگرافت ایجاد شده است، اما خطرات مربوط به پیوند مغز استخوان و دسترسی به دهنده مناسب از محدودیت‌های این روش می‌باشد.
- ***انتقال یا القای سلول‌های T تنظیمی.*** تلاش‌ها برای تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی دهنده در محیط کشت و سپس انتقال آن‌ها به گیرنده‌های پیوند در جریان است. گزارش‌هایی از موفقیت در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز در گیرنده‌هایی که در آن‌ها تزریق سلول‌های T تنظیمی موجب کاهش بیماری پیوند بر ضد میزبان شده است، وجود دارد. رویکرد جایگزین، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی در بدن بوده که این عمل را با تجویز نوعی محرک ضعیف آنتی‌بادی ضد CD3 در گیرنده‌های پیوند جزایر لانگرهانس انجام شده است. اما کارآمدترین این درمان هنوز به اثبات نرسیده است.

پیوند از گونه‌های دیگر (گزنوگرافت)

یکی از محدودیت‌های اصلی در پیوند اعضای توپر (solid) برای درمان بالینی، دسترسی نداشتن به دهندگان عضو است. به‌همین دلیل امکان پیوند اعضا از دیگر پستانداران مانند خوک به بیماران، مورد توجه بسیار قرار گرفته است.

مانع ایمنی شناختی اصلی در پیوند از گونه‌های دیگر وجود آنتی‌بادی‌های طبیعی از پیش ساخته شده است که باعث رد فوق حاد می‌شوند. بیش از ۹۵ درصد از نخستین‌ها (پریمات‌ها) دارای آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد شاخص‌های کربوهیدراتی بارز شده بر سطح سلول‌های گونه‌هایی که از نظر تکاملی با آن‌ها فاصله دارند (مانند خوک) هستند. اکثر آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد آنتی‌ژن‌های خوک در انسان، بر ضد شاخص کربوهیدراتی ویژه که در نتیجه آنزیم خوکی آلفا گالاکتوزیل ترانسفراز ایجاد می‌شود، می‌باشد. این آنزیم یک بخش آلفا گالاکتوز را به همان سوبسترایی می‌دهد که در انسانو پریمات‌ها برای ایجاد آنتی‌ژن H گروه خونی فوکوزیله می‌شود. تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد شاخص‌های کربوهیدراتی گونه‌هایی که از نظر تکاملی نزدیک به هم هستند، نظیر انسان و شامپانزه، نادر است. بنابراین شامپانزه وسایر نخستی‌های عالی، از نظر تئوری می‌توانند دهنده عضو به انسان باشند، اما مسائل اخلاقی و قانونی، استفاده از این پیوندها را محدود نموده است. اما خوک به‌علت سازگاری از لحاظ آناتومی، گونه ترجیحی برای پیوند گزنوژن به انسان است.

آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد عضو پیوندی از گونه‌های دیگر با سازوکارهای مشابه رد آلوگرافت، سبب رد فوق حاد می‌گردد. این سازوکارها شامل ایجاد عوامل پیش‌برنده انعقاد اندوتلیالی و مواد تجمع‌دهنده پلاکتی و از دست رفتن سازوکارهای ضد انعقادی کمپلمان انسانی بر سلول‌های خوکی به مراتب شدیدتر از عوارض ایجادشده بر سلول‌های آلوژن انسانی است، چرا که ممکن است برخی از پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان که از سلول‌های خوکی ساخته می‌شوند، مانند عامل تسریع کننده زوال (DAF)، توانایی برهم‌کنش با پروتئین‌های کمپلمان انسانی را نداشته و بنابراین قادر به محدود نمودن وسعت آسیب ناشی از کمپلمان نمی‌باشد (بازگشت به فصل ۱۳).

حتی زمانی که از رد فوق حاد جلوگیری شود، پیوند از گونه‌های دیگر طی ۲ تا ۳ روز دچار آسیب ناشی از رد رگی حاد می‌گردد. این شکل از رد پیوند موسوم به رد دیررس گزنوآلوگرافت، رد حاد تسریع‌شده یا رد رگی حاد می‌باشد و با لخته درون رگی و نکروز دیواره رگ‌ها مشخص می‌شود. سازوکارهای دخیل در ایجاد رد دیررس پیوند از گونه دیگر به‌طور کامل شناخته نشده است، اما یافته‌های اخیر نشان‌گر آن است که ناسازگاری بین پلاکت‌های نخستی‌ها و سلول‌های اندوتلیال خوکی موجب تسریع تشکیل لخته مستقل از تخریب با میانجی‌گری آنتی‌بادی می‌شود.

گزنوگرافت می‌تواند به دلیل پاسخ ایمنی سلول T ضد

1. Hematopoietic chimerism

گزنوآنتی‌ژن‌ها نیز رد شود. سازوکارهای رد پیوند گزنوگرافت با میانجی‌گری سلول، مشابه سازوکارهای رد آلوگرافت است و پاسخ سلول‌های T به گزنوآنتی‌ژن‌های مشابه یا قوی‌تر از پاسخ این سلول‌ها به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌باشد.

انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh

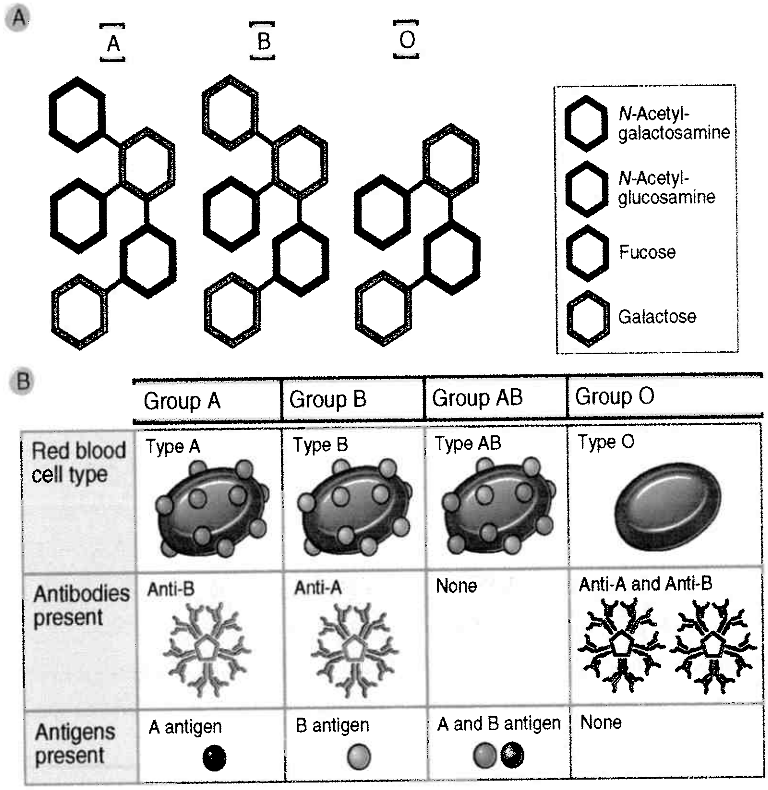
انتقال خون شکلی از پیوند است که در آن خون کامل یا سلول‌های خونی یک یا چند نفر از راه تزریق وریدی به گردش خون فردی دیگر انتقال داده می‌شوند. انتقال خون بیش‌تر به‌منظور جایگزین نمودن خون ازدست‌رفته در اثر خونریزی یا به منظور رفع معایب ناشی از تولیدنشدن سلول‌های خونی به اندازه کافی، که ممکن است در انواع بیماری‌ها روی دهد، انجام می‌شود. مانع اصلی در مقابل انتقال خون موفق، پاسخ ایمنی بر ضد مولکول‌های سطحی آن دسته از سلول‌هایی است که بین افراد مختلف متفاوت هستند. مهم‌ترین سیستم آلوآنتی‌ژن در انتقال خون، سیستم ABO است که در ادامه با جزئیات بیش‌تر به آن پرداخته شده است. آنتی‌ژن‌های ABO بر سطح همه سلول‌ها، از جمله سلول‌های قرمز خون بروز می‌یابند. افراد فاقد یک آنتی‌ژن گروه خونی خاص قادرند آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی بر ضد آن آنتی‌ژن تولید نمایند. اگر به چنین افرادی سلول‌های خونی واجد آن آنتی‌ژن داده شود، آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده به سلول‌های خونی وارده متصل گردیده و باعث فعال‌شدن کمپلمان و بروز واکنش‌های انتقال خون که می‌توانند مرگبار باشند، می‌شوند. انتقال خون ناسازگار از نظر ABO می‌تواند یک واکنش همولیتیک زودرس را ایجاد کند که موجب تخریب داخل رگی سلول‌های قرمز خون از طریق سیستم کمپلمان و بیگانه‌خواری وسیع اریتروسیت‌های پوشیده از آنتی‌بادی یا اجزای کمپلمان با ماکروفاژهای کبد و طحال، می‌شود. هموگلوبولین به مقدار زیاد از سلول‌های قرمز تخریب‌شده آزاد می‌گردد که برای سلول‌های کلیوی سمی است و موجب نکروز حاد سلول‌های توبولی کلیه و نارسایی کلیوی می‌گردد، احتمال می‌رود تب زیاد، شوک و انعقاد منتشر درون رگی[1] (DIC) به دلیل ترشح گسترده سایتوکاین‌ها (برای نمونه، TNF یا IL-1) ایجاد می‌گردند، انعقاد منتشر درون رگی عوامل انعقادی را با سرعتی بیش از تولید آن‌ها مصرف می‌کنند و بیمار با وجود انعقاد منتشر، در اثر خونریزی می‌میرد. پیامد ناسازگاری آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی فرعی ممکن است ایجاد واکنش‌های دیررس‌تر باشد. این واکنشه موجب از بین رفتن پیش‌رونده سلول‌های خون انتقال‌یافته می‌گردند که پیامد آن کم‌خونی و یرقان و پیامدهای بعدی آن، انباشته‌شدن کبد از پیگمان‌های مشتق از هموگلوبین می‌باشد.

در ادامه آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و دیگر آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی که از نظر بالینی مرتبط می‌باشند، مورد بحث قرار می‌گیرند.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO

آنتی‌ژن‌های ABO کربوهیدرات‌های متصل به پروتئین‌ها و لیپیدهای سطح سلول بوده که با آنزیم‌های پلی‌مورف گلیکوزیل ترانسفراز، که بسته به آلل به ارث رسیده از نظر فعالیت با یکدیگر متفاوت می‌باشند، ساخته می‌شوند (شکل ۱۳-۱۷). نخستین سیستم آلوآنتی‌ژنی که در پستانداران شناخته شد، خانواده‌ای از آنتی‌ژن‌های سطح گلبول‌های قرمز به نام ABO بود. همه افراد طبیعی، گلیکان مرکزی مشترک به نام آنتی‌ژن O را می‌سازند که به‌طور عمده به پروتئین‌های غشای پلاسمایی متصل می‌شود. بیش‌تر افراد دارای یک نوع فوکوزیل ترانسفراز هستند که یک فوکوز را به بنیان قند شاخه جانبی آنتی‌ژن O اضافه می‌کند. این گلیکان فوکوزیله را آنتی‌ژن H می‌نامند. ژنی واحد در کروموزوم ۹ آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز را رمز می‌کند که در ادامه باعث تغییراتی در آنتی‌ژن H می‌شود. به‌طور کلی سه آلل مختلف از این ژن وجود دارد. محصول ژن آلل O فاقد فعالیت آنزیمی است. آنزیم رمز شده با آلل A انتقال‌دهنده یک بنیان N- استیل گالاکتوزآمین انتهایی می‌باشد. هم‌چنین آنزیم رمز شده با آلل B بنیان گالاکتوز انتهایی را منتقل می‌کند. افرادی که برای آلل O هوموزیگوت هستند، نمی‌توانند قندهای انتهایی را به آنتی‌ژن H متصل کنند بنابراین فقط آنتی‌ژن H را بارز می‌سازند. اما افرادی که آلل A را دارند

1. Disseminated intravascular coagulation



شکل ۱۳-۱۷. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO. A. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ساختارهای کربوهیدراتی بوده که با گلیکوزیل ترانسفرازها به پروتئین‌های سطح سلول اضافه می‌شوند. B. اکثر افراد ژن رمزکننده L- فوکوزیل ترانسفراز، که محصول آن آنتی‌ژن H است، را به ارث می‌برند. در افراد مختلف وراثت ژن N- استیل -D- گالاکتوز آمینیل ترانسفراز که آنتی‌ژن A را تولید می‌کند، و ژن رمزکننده D- گالاکتوزیل ترانسفراز، که آنتی‌ژن B را تولید می‌نماید، متفاوت است (مترجم). افرادی که آنتی‌ژن یک گروه خونی خاص را بروز می‌دهند، نسبت به همان آنتی‌ژن تحمل دارند اما در عوض آنتی‌بادی‌های طبیعی می‌سازند که با آنتی‌ژن‌های دیگر گروه‌های خونی واکنش می‌دهند.

(AA هوموزیگوت یا AO یا AB هتروزیگوت) با متصل کردن N- استیل گالاکتوزآمین به برخی از آنتی‌ژن‌های H خود، آنتی‌ژن A را به‌وجود می‌آورند. به همین ترتیب افراد دارای آلل B (BB هوموزیگوت یا BO یا AB هتروزیگوت) با افزودن گالاکتوز انتهایی به برخی از آنتی‌ژن‌های H باعث بروز آنتی‌ژن B می‌شوند. هتروزیگوت‌های AB دارای هر دو آنتی‌ژن A و B هستند و این آنتی‌ژن‌ها را از بعضی از آنتی‌ژن‌های H خود تولید می‌نمایند. به‌عبارتی ساده به افراد OO گروه خونی O، به افراد گروه خونی A، به افراد BO و BB گروه خونی B و سرانجام این که به افراد AB گروه خونی AB گفته می‌شود. جهش‌های ژن فوکوزیل ترانسفراز سازنده آنتی‌ژن H نادر می‌باشند. افرادی که به‌طور هوموزیگوت چنین جهش‌هایی دارند نمی‌توانند آنتی‌ژن‌های H، A یا B را تولید کنند. این افراد آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌های H، A و B تولید می‌نمایند و نمی‌توانند گروه خونی O، A، B یا AB را دریافت کنند.

افرادی که آنتی‌ژن خاصی از ABO را بارز می‌سازند

نسبت به آن آنتی‌ژن تحمل دارند، ولی افرادی کـه آنـتی‌ژن مزبور را بارز نمی‌کنند، آنتی‌بادی‌های طبیعی واکنش‌دهنده با آن آنتی‌ژن را تولید می‌نمایند. همه افرادی که آنتی‌ژن H را بارز می‌کنند به این آنتی‌ژن تحمل داشـته و آنـتی‌بادی‌های ضد H، تولید نمی‌کنند. افرادی که آنتی‌ژن‌های A یا B رات بارز می‌کنند به این مولکول‌ها تحمل دارند و آنتی‌بادی‌های ضد A و ضد B تولید نمی‌نماید. اگرچه، افراد گروه خونی O و A آنتی‌بادی‌های IgM ضد B تولید می‌نمایند. در حالی که افراد گروه خـونی O و B آنـتی‌بادی‌های IgM ضـد A تولید می‌کنند. افرادی که قادر بـه سـاختن آنـتی‌ژن‌های H هسته مرکزی نمی‌باشند، بر ضـد آنـتی‌ژن‌های H، A و B آنتی‌بادی می‌سازند. از این رو، ایـن‌که افـرادی کـه آنـتی‌ژن گروه خونی را بروز نمی‌دهند، بر ضـد آن، آنـتی‌بادی‌هایی می‌سازند، متناقض به نظر می‌رسد. توضیح احتمالی، تولید آنتی‌بادی‌هایی است که بر ضد گلیکولیپیدهای باکتری‌های روده‌ای بوده و با آنتی‌ژن‌های ABO واکنش متقاطع دارند مگر آن‌که فرد به یک نوع یا چند نوع آنتی‌ژن از آن‌ها تحمل داشته باشد، قابل پیش‌بینی است که حضور هر نوع آنتی‌ژن خونی، تحمل به آن آنتی‌ژن را القا می‌کند.

در انتقال خون بالینی انتخاب اهداکنندگان خون بـرای هر گیرنده خون براساس بروز آنـتی‌ژن‌های گـروه خـونی و پاسخ‌های آنتی‌بادی به آن‌ها می‌باشد. اگر بیماری سلول‌های قرمز خونی فرد دیگر را که بارزکننده نوعی از آنتی‌ژن باشد که بر سطح سلول‌های قـرمز خـونی خـود بـیمار نـیست، دریافت نماید، واکنش انتقال خون روی مـی‌دهد (بـیش‌تر بیان شد). هم‌چنین افراد AB می‌تواند انتقال خون را از همه دهندگان واحد شرایط تحمل کنند و از این رو مـوسوم بـه گیرندگان عمومی می‌باشند. در کـل، تـفاوت در گـروه‌های خونی فرعی فقط در اثر انتقال خون‌های مکرر و تـحریک پاسخ ثانویه آنتی‌بادی، موجب تـخریب سـلول‌های قـرمز می‌گردد.

آنـتی‌ژن‌های گـروه‌های خـونی A و B افـزون بـر سـلول‌های خـونی، در سـطح دیگـر انـواع سـلولی مـانند سلول‌های اندوتلیال نـیز بـروز مـی‌یابند، بـه هـمین دلیـل آزمایش تعیین ABO همان‌طور که پیش‌تر به آن اشاره شد، برای جلوگیری از رد فوق حـاد پـیوند آلوگـرافت ضـروری است. ناسازگاری ABO بین مادر و جنین بـه‌طور مـعمول مشکلی برای جنین ایجاد نمی‌نماید، زیرا اکثر آنتی‌بادی‌های ضد کربوهیدراتی از نوع IgM بوده که نمی‌توانند از جـفت عبور کنند.

آنتی‌ژن‌های دیگر گروه‌های خونی

آنتی‌ژن لوئیس[1]

همان گلیکوپروتئین‌هایی که شـاخص‌های ABO را حـمل می‌نمایند، می‌توانند با دیگر گلیکوزیل ترانسـفرازهـا تـغییر یافته و آنتی‌ژن‌های گروه خونی فرعی را ایجاد نمایند. برای نـمونه، اضـافه‌شدن بـنیان‌های فـوکوز در جـایگاه‌های غیرانتهایی دیگر می‌تواند با فوکوزیل ترانسفرازهای مختلف انجام شده و موجب تولید اپی‌توپ‌های سـیستم آنـتی‌ژن لوئیس شود. به‌تازگی، آنتی‌ژن‌های لوئـیس بـه دلیـل آن‌کـه گروه‌های کربوهیدراتی آن‌ها لیگاندهایی برای سلکتین -E و سلکتین -P هستند، مورد توجه متخصصین ایمنی‌شناسی قرار گرفته‌اند و بنابراین در مهاجرت لکوسیتی، نقش بـازی می‌کنند (بازگشت به فصل ۳).

آنتی‌ژن رزوس[2] (Rh)

آنتی‌ژن‌های رزوس (Rh)، که نخستین‌بار پس از شناسایی آن‌ها در گونه‌های میمون به این نام خوانـده شـدند، گـروه خونی مهم دیگری از نظر بالینی به‌شمار می‌آید. آنتی‌ژن‌های Rh، پروتئین‌های غیرگلیکوزیله و آب‌گریز سطحی غشای سلول‌های قـرمز خـون مـی‌باشند. ایـن آنـتی‌ژن‌ها از نـظر ساختاری با پروتئین‌های سطحی غشای سلول قرمز که در انتقال مواد نقش دارند، در ارتباط مـی‌باشند. پـروتئین‌های Rh با دو ژن به هم و بسیار هومولوگ که فقط یکی از آن‌ها، به نام Rho، به‌طور معمول در تـعیین گـروه خـونی مـورد توجه قرار می‌گیرد، رمز می‌شوند. این امر بدان دلیـل است که بیش از ۱۵٪ جمعیت دارای یک حذف یا تغییرات دیگر در آلل RhD می‌باشند. این افـراد کـه Rh مـنفی خـوانـده می‌شوند نسبت به آنتی‌ژن RhO تحمل ندارند. افـراد Rh منفی اگر خون Rh مثبت (دارای آنتی‌ژن RhO) دریـافت کنند. بر ضد این آنتی‌ژن آنتی‌بادی تولید می‌نمایند.

اهمیت بالینی اصلی آنـتی‌بادی‌های *anti-Rh* در

1. Lewis antigen
2. Rhesus (Rh) antigen

ارتباط با مشکلاتی است که در حاملگی ایجاد می‌کنند و شبیه به واکنش‌های انتقال خون می‌باشند. مادران Rh منفی که جنین Rh مثبت دارند، به سلول‌های قرمز جنینی که وارد گردش خون مادر شده‌اند، به‌طور معمول در هنگام زایمان، حساس می‌گردند. از آن‌جا که آنتی‌ژن Rh نوعی پروتئین است (برخلاف آنتی‌ژن‌های ABO که کربوهیدراتی هستند) آنتی‌بادی‌های تعویض نوع شده IgG در مادران Rh منفی ایجاد می‌شوند. حاملگی‌های بعدی چنین مادرانی برای جنین‌های Rh مثبت خطرناک است، زیرا آنتی‌بادی‌های ضد Rh مادری می‌توانند از جفت عبور نمایند و موجب از بین رفتن سلول‌های قرمز جنین شوند. این رویداد به اریتروبلاستوز جنینی[1] (بیماری همولیتیک نوزادان) منتهی می‌شود و می‌تواند برای جنین مرگ‌آور باشد. از این بیماری می‌توان با تزریق آنتی‌بادی‌های ضد Rh به مادر در طی ۷۲ ساعت پس از تولد نخستین نوزاد Rh مثبت، جلوگیری به‌عمل آورد. این نوع درمان در مادر موجب پیشگیری از تولید آنتی‌بادی‌های ضد Rh بر ضد سلول‌های قرمز Rh مثبت جنین که وارد گردش خون مادر شده‌اند، می‌شود. سازوکارهای دقیق فعالیت آنتی‌بادی‌های تجویزشده مشخص نیست، اما احتمال می‌رود سازوکار اصلی پاک‌سازی و حذف سلول‌های قرمز نوزاد با میانجی‌گری بیگانه‌خواری و یا تخریب در اثر کمپلمان باشد. هم‌چنین ممکن است بازخورد (فیدبک) وابسته به گیرنده Fc نیز موجب مهار سلول‌های B اختصاصی RhO در مادرگردد (بازگشت به فصل ۱۲).

پیوند سلول بنیادی خون‌ساز

در گذشته پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز چند توانه (HSCs) با استفاده از تلقیح سلول‌های مغز استخوان جمع‌آوری شده به کمک آسپیراسیون انجام می‌شد و اغلب به این روش کار، پیوند مغز استخوان گفته می‌شود. در اعمال بالینی نوین، سلول‌های بنیادی خونساز، اغلب پس از تجویز عوامل محرک کلونی که سلول‌های بنیادی را از مغز استخوان خارج می‌کنند، به‌دست می‌آیند. پیش از عمل پیوند، مغز استخوان فردگیرنده با ترکیبی از شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی یا پرتودرمانی، از سلول تهی می‌شود تا جایگاه‌هایی برای سلول‌های بنیادی منتقل شده باز شود، پس از عمل پیوند، سلول‌های بنیادی، در مغز استخوان فرد گیرنده شروع به باز تکثیر کرده و به تمام رده‌های سلول‌های خون‌ساز تمایز می‌یابند. ما پیوند HSC را از دیگر اشکال پیوند، جدا در نظر می‌گیریم، زیرا این نوع پیوند چندین ویژگی بی‌همتا دارد که در پیوند اعضای توپر با آن برخورد نمی‌کنیم.

پیوند HSC اکثر قریب به اتفاق در درمان لوسمی‌ها و شرایط پیش لوسمی به‌کار می‌رود. در حقیقت پیوند HSC تنها درمان قطعی برای بعضی از این بیماری‌ها به‌شمار می‌رود که عبارتند از لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لوسمی میلوئید مزمن (CML). سازوکارهایی که با آن پیوند HSC می‌تواند نئوپلاسم‌های خون‌ساز را درمان کند، اثر پیوند بر ضد تومور است که در آن سیستم ایمنی بازسازی شده فرد دهنده، سلول‌های توموری باقی‌مانده را به‌عنوان بیگانه، شناسایی کرده و آن‌ها را از بین می‌برد. هم‌چنین از نظر بالینی، پیوند سلول بنیادی خون‌ساز برای درمان آن دسته از بیماری‌هایی نیز به‌کار می‌رود که در اثر جهش ارثی در ژن‌های کارآمد در سلول‌های منشأ گرفته از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مانند لنفوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خون، ایجاد شده‌اند. نمونه‌هایی از این بیماری‌ها که با انتقال سلول بنیادی خون‌ساز قابل درمان هستند عبارتند از بیماری کمبود آدنوزین دِآمیناز (ADA)، بیماری ناقص ایمنی شدید مرکب وابسته به X و بیماری‌های همراه با جهش در هموگلوبولین مانند بتا تالاسمی ماژور و بیماری سلول داسی شکل.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژن حتی در میزبانی با حداقل کارایی سیستم ایمنی، رد می‌شوند. بنابراین گیرنده و دهنده باید به‌دقت از نظر سازگاری جایگاه‌های MHC بررسی شوند. سازوکارهای رد پیوند مغز استخوان به‌طور کامل روشن نیست، اما افزون بر نقش سیستم ایمنی تطبیقی، احتمال دارد که سلول‌های NK، سلول‌های بنیادی خون‌ساز را تخریب و رد کنند. نقش سلول‌های NK در رد پیوند مغز استخوان و حیوانات آزمایشگاهی نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. موش‌های هیبرید نسل F1 که تحت تابش اشعه قرار گرفته‌اند، پیوند مغز استخوان از هر یک از والدین را رد می‌کنند، این پدیده مقاومت هیبرید نامیده می‌شود و از اصول کلاسیک مربوط

---

1. Erythroblastosis fetalis

به پیوند اعضای توپر تبعیت نمی‌کند. بنابراین مقاومت هیبریدی شاید به‌دلیل واکنش سلول‌های NK میزبان در مقابل سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان باشد که فاقد مولکول‌های MHC کلاس I می‌باشند. به‌خاطر دارید که به‌طور طبیعی شناسایی MHC کلاس I خودی از فعال‌شدن سلول‌های NK جلوگیری می‌کند؛ در غیاب مولکول‌های MHC خودی، سلول‌های NK از حالت مهارشدگی خارج می‌شوند (بازگشت به شکل ۸-۴).

حتی پس از جایگزینی موفقیت‌آمیز پیوند، دو مشکل اضافی دیگر نیز در پیوند مغز استخوان وجود دارد، یکی بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD) و دیگری نقص ایمنی است.

بیماری پیوند بر ضد میزبان

بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD) به‌دلیل واکنش سلول‌های T بالغ پیوند ضد آلوآنتی‌ژن‌های میزبان ایجاد می‌گردد. این بیماری هنگامی رخ می‌دهد که میزبان دچار ضعف ایمنی باشد و نتواند سلول‌های پیوند آلوژن را رد کند. در بیش‌تر موارد، این واکنش در مقابل آنتی‌ژن‌های فرعی سازگاری بافتی ایجاد می‌شود، زیرا به‌طور معمول در پیوند مغز استخوان سازگاری MHC در دهنده و گیرنده بررسی می‌گردد. البته این بیماری در پیوند اعضای توپر که تعداد قابل ملاحظه‌ای سلول T دارند مانند پیوند روده کوچک، ریه و یا کبد، نیز رخ می‌دهد.

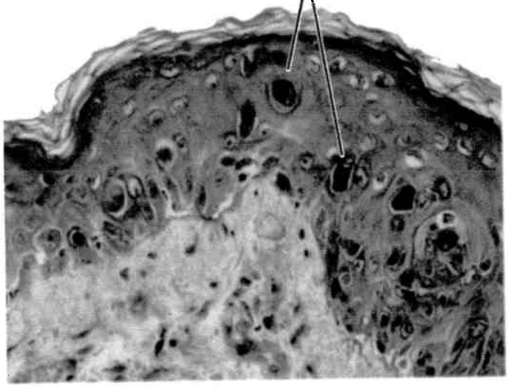
محدودیت اصلی کاربرد پیوند مغز استخوان، بیماری پیوند بر ضد میزبان است. بلافاصله پس از پیوند HSC، عوامل سرکوب‌کننده ایمنی مانند مهارکننده‌های کلسینورین (سایکلوسپورین و تاکرولیموس)، آنتی‌متابولیت‌ها (متوترکسات) و مهارکننده mTOR (سیرولیموس) برای پیشگیری از ایجاد پیشرفت GVHD، تجویز می‌شوند. با وجود این شیوه‌های پیشگیری‌کننده منسجم، هنوز GVHD علت اصلی مرگ‌ومیر در میان گیرندگان پیوند مغز استخوان به حساب می‌آید. بیماری پیوند بر ضد میزبان را می‌توان بر پایه الگوی بافت‌شناسی به انواع حاد و مزمن تقسیم‌بندی نمود. GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپی‌تلیال در پوست کبد (به‌طور عمده اپی‌تلیوم صفراوی) و مجرای گوارش مشخص می‌شود (شکل ۱۴-۱۷). از نظر بالینی، بیماری حاد پیوند بر ضد میزبان با بثورات پوستی (راش)، یرقان، اسهال و خونریزی دستگاه گوارش تظاهر می‌کند. هنگامی که مرگ سلول‌های اپی‌تلیال وسیع باشد، پوست یا پوشش روده جدا می‌شوند. در این شرایط ممکن است بیماری کشنده باشند.

GVHD مزمن با فیبروز و آتروفی یک یا چند عضو مذکور، بدون شواهدی از نکروز حاد سلولی، مشخص می‌گردد. هم‌چنین بیماری مزمن پیوند بر ضد میزبان احتمال دارد ریه‌ها را نیز درگیر نماید و سبب انسداد راه‌های هوایی کوچک گردد. در صورتی که بیماری مزمن، شدید باشد منجر به اختلال کامل کارکرد عضو مبتلا خواهد شد.

در مدل‌های حیوانی، بیماری حاد پیوند بر ضد میزبان با حضور سلول‌های T بالغ در مغز استخوان پیوندی آغاز می‌گردد و حذف سلول‌های T بالغ دهنده از پیوند می‌تواند از ایجاد GVHD جلوگیری کند. در پیوند HSC بالینی، تلاش‌هایی که برای سلول‌های T از مغز استخوان تلقیحی صورت گرفته، نه تنها بروز GVHD را کاهش داده است بلکه اثر پیوند بر ضد لوسمی را نیز کاسته است که اغلب برای درمان لوسمی‌ها با این روش درمانی، حیاتی می‌باشد. HSCهای تهی از سلول T (تخلیه‌شده) نیز تمایل اندکی برای جایگزین شدن در مغز استخوان دارند، شاید به این دلیل باشد که سلول‌های T بالغ عوامل محرک کلونی تولید می‌کنند که به باز تکثیر سلول بنیادی کمک می‌نمایند.

اگرچه GVHD باشناسایی آلوآنتی‌ژن‌های میزبا با سلول‌های T آغاز می‌شود. اما سلول‌های اجرایی ایجادکننده نکروز حاد هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. در بررسی بافت‌شناسی اغلب سلول‌های NK به سلول‌های اپی‌تلیال مرده متصل می‌باشند که پیشنهاد می‌کند سلول‌های NK سلول‌های اجرایی مهمی در بیماری حاد پیوند علیه میزبان باشند. هم‌چنین به‌نظر می‌آید سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ و سایتوکاین‌ها نیز در آسیب بافتی در GVHD حاد، نقش داشته باشند.

ارتباط انواع حاد و مزمن GVHD ناشناخته است و مسائل مشابهی نظیر آن‌چه که در مورد رد حاد و مزمن وجود دارد، مطرح است. برای نمونه ممکن است بیماری مزمن پیوند بر ضد میزبان نشانه‌ای از فیبروز ناشی از روند ترمیم زخم ثانویه به نکروز سلول‌های اپی‌تلیال باشد. اما نوع مزمن بیماری می‌تواند بدون هیچ شواهدی از بیماری حاد قبلی، ایجاد شود. توجیه دیگر این است که بیماری



شکل ۱۴-۱۷. آسیب‌شناسی بیماری حاد پیوند بر ضد میزبان در پوست. ارتشاح پراکنده‌ای از لنفوسیت در محل اتصال درم به اپی‌درم مشاهده می‌شود و آسیب لایه اپی‌تلیالی به شکل ایجاد واکوئل در محل اتصال درم به اپی‌درم، سلول‌هایی با رنگ‌پذیری غیرطبیعی کراتین (دیس کراتوزیس)، کراتینوسیت‌های آپوپتوزشده و بی‌نظمی در تکامل کراتینوسیت‌ها از لایه پایه به سطح دیده می‌شود.

مزمن پیوند بر ضد میزبان پاسخی به ایسکمی ناشی از آسیب رگ است.

هر دو نوع حاد و مزمن GVHD به‌طور معمول با سرکوب شدید ایمنی، مانند دوزهای بالای استروئیدها، تحت درمان قرار می‌گیرند، اما بسیاری از بیماران، پاسخ دلخواهی را نشان نمی‌دهند. ممکن است علت شکست درمان با عوامل سرکوب‌کننده ایمنی به این دلیل باشد که تنها بعضی از سلول‌های T اجرایی در GVHD نقش بازی می‌کنند و بعضی از درمان‌ها ممکن است سلول‌های T تنظیمی را تخلیه کنند که برای جلوگیری از GVHD مهم می‌باشند. با این مرگ‌ومیر بالا، GVHD حاد مانع اصلی در موفقیت پیوند HSC می‌باشد. درمان‌های تجربی مانند آنتی‌بادی‌های ضد TNF و انتقال سلول T تنظیمی نیز در حال توسعه می‌باشند.

نقص ایمنی پس از پیوند مغز استخوان

پیوند مغز استخوان به‌طور معمول با نقص ایمنی بالینی همراه است. ممکن است چندین عامل در ایجاد نقص ایمنی در گیرنده عضو پیوندی دخالت داشته باشند. شاید گیرنده پیوند نتواند گنجینه لنفوسیتی کامل جدیدی را بازسازی نماید. پرتودرمانی و شیمی‌درمانی که برای آماده‌سازی گیرندگان برای دریافت مغز استخوان استفاده می‌شود، ممکن است سلول‌های خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را از بین ببرد و زمان زیادی لازم است تا این جمعیت‌های سلولی جایگزین شوند.

نتیجه نقص ایمنی در گیرندگان پیوند مغز استخوان افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی به‌خصوص عفونت سایتومگالوویروس (CMV) و بسیاری از عفونت‌های باکتریایی و قارچی است. هم‌چنین آن‌ها مستعد ابتلا به لنفوم‌های سلول B ناشی از ویروس اپشتین‌بار می‌باشند. شاید نقص ایمنی در گیرندگان پیوند مغز استخوان شدیدتر از بیمارانی باشد که به‌طور مرسوم سرکوب ایمنی شده باشند. بنابراین گیرندگان پیوند مغز استخوان به‌طور معمول آنتی‌بیوتیک و داروهای پیشگیری کننده از عفونت‌های ویروسی مانند عفونت‌های سایتومگالوویروس (CMV)، داروهای پیشگیری‌کننده از عفونت‌های قارچی برای جلوگیری از عفونت آسپرژیلوس و تزریق‌های مداوم ایمونوگلوبولین درون رگی (IVIG)، دریافت می‌کنند.

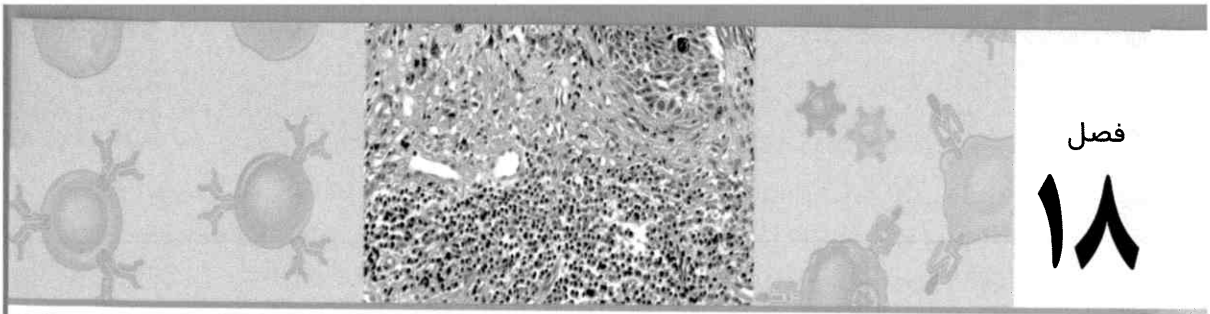
علاقه بسیاری به استفاده از سلول‌های بنیادی چندتوانه برای ترمیم بافت‌ها با ظرفیت بازسازی طبیعی اندک، مانند ماهیچه قلب، مغز و طناب نخاعی وجود دارد. یک رویکرد، استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی است که سلول‌های بنیادی چندتوانه منشأ گرفته از مرحله بلاستوسیت جنین انسانی می‌باشند. اگرچه هنوز از سلول‌های بنیادی جنینی در موارد بالینی استفاده نشده است ولی به احتمال زیاد یکی از موانع اصلی برای کاربرد این سلول‌ها، آلوژن بودن و بنابراین رد آن‌ها با سیستم ایمنی گیرنده خواهد بود. یک راه‌حل احتمالی برای این مشکل استفاده از سلول‌های بنیادی چندتوانه القایی[1] (iPS) باشد. مزیت ایمنی شناختی رویکرد سلول iPS آن است که این سلول‌ها را می‌توان از سلول‌های پیکری (سوماتیک) خود بیمار برداشت نمود و بنابراین این سلول‌ها رد نخواهند شد.

1. Induced pluripotent stem (iPS)

چکیده

- پیوند بافت از فردی به گیرنده‌ای که از نظر ژنتیکی غیرمشابه می‌باشد منجر به پاسخ ایمنی اختصاصی موسوم به رد پیوند می‌گردد که موجب از بین رفتن پیوند می‌شود. اهداف اصلی مولکولی رد پیوند، مولکول‌های MHC آلوژن کلاس I و II می‌باشند.
- مولکول‌های MHC آلوژن دست‌نخورده بر سطح APC های دهنده ممکن است به سلول‌های T گیرنده عرضه شوند (مسیر مستقیم). هم‌چنین ممکن است آلوآنتی‌ژن‌ها با APC های میزبان که وارد عضو پیوندی شده‌اند، برداشته شوند و پس از پردازش به سلول‌های T در نقش پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC خودی عرضه گردند (مسیر غیرمستقیم).
- فراوانی سلول‌های T که قادر به شناسایی مولکول‌های MHC آلوژن می‌باشند زیاد است و این توضیحی برای این موضوع است که پاسخ آلوژن قوی‌تر از پاسخ ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های بیگانه معمول می‌باشد.
- رد پیوند با میانجی‌گری سلول‌های T شامل لنفوسیت‌های T سلولکش (CTLs) (که سلول‌های عضو پیوندی را از بین می‌برند)، سلول‌های T کمکی (که عامل التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین شبیه به واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) می‌باشند) و هم‌چنین با آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد.
- چندین سازوکار اجرایی سبب رد پیوند اعضای توپر می‌گردد و هر سازوکار شاید نمای بافت‌شناسی خاصی ایجاد کند. آنتی‌بادی‌های از پیش ساخت شده سبب رد فوق حاد می‌شوند که با لخته رگ‌های خونی مشخص می‌گردند. پاسخ سلول‌های T و آنتی‌بادی آلوراکتیو،سبب آسیب دیواره رگ‌های خونی و نکروز سلول‌های پارانشیمی بافت پیوندی می‌شوند، این روند موسوم به رد حاد می‌باشد. رد مزمن پیوند با فیبروز و تنگی رگی (ناهنجاری رگی پیوند) مشخص می‌گردد که ممکن است ناشی از واکنش‌های التهابی با میانجی‌گری سلول T و سایتوکاین‌ها باشد.
- رد پیوند ممکن است با سرکوب سیستم ایمنی میزبان یا به حداقل رساندن ایمنی‌زایی پیوند (برای نمونه، با کاستن از تفاوت آلل‌های MHC) قابل پیشگیری یا درمان می‌باشد. بیش‌تر سرکوب ایمنی متوجه پاسخ‌های سلول T است که شامل تجویز داروهای سلول‌کش، عوامل اختصاصی سرکوب ایمنی یا آنتی‌بادی‌های ضد سلول T است. پرکاربردترین عوامل سرکوب‌کننده ایمنی، کلسینورین، mTOR و ساخت DNA لنفوسیتی را مورد هدف قرار می‌دهند. سرکوب ایمنی اغلب به همراه استفاده از داروهای ضدالتهابی، مانند کورتیکواستروئیدها که ساخت سایتوکاین را از ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها مهار می‌نمایند، اعمال می‌شود.
- بیماران پیوند اعضای توپر تحت درمان به خاطر نوع درمان، دچار نقص ایمنی می‌شوند و هم‌چنین به ابتلا به عفونت‌های ویروسی یا تومورهای بدخیم نیز مستعد می‌گردند.
- استفاده از پیوند گزنوژن (از گونه دیگر) اعضای توپر به دلایلی محدود می‌باشد که عبارت است از: حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی بر ضد آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی بر سطح سلول‌های گونه‌های ناسازگار که موجب رد فوق حاد می‌شود؛ رد حاد رگ با میانجی‌گری آنتی‌بادی و پاسخ ایمنی قوی با واسطه سلول T بر ضد مولکول‌های MHC گزنوژن و هم‌چنین آثار پیش ترومبوزی اندوتلیوم بافت گزنوژن بر روی پلاکت‌های انسانی و پروتئین‌های انعقادی.
- آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO دسته‌ای از ساختارهای کربوهیدراتی پلی‌مورفی هستند و بر روی سلول‌های خونی و اندوتلیوم حضور دارند که موجب محدودیت در انتقال خون و پیوند برخی از اندام‌های توپر بین افراد می‌شوند. در افرادی که آنتی‌ژن‌های A یا B را بارز نمی‌سازند به ترتیب آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی anti-A و anti-B وجود دارد. این آنتی‌بادی‌ها موجب واکنش‌های انتقال خون و رد فوق حاد پیوند می‌شوند.

❁ پیوند سلول بنیادی خون‌ساز (HSC)، از پیش برای درمان لوسمی‌ها و نقایص ژنتیکی محدود به سلول‌های خون‌ساز به کار می‌رفته است. پیوند سلول بنیادی خون‌ساز (HSC) مستعد ردشدن می‌باشد، بنابراین سرکوب اولیه و قوی سیستم ایمنی درگیرنده ضروری است. افزون بر این ممکن است لنفوسیت‌های T موجود در مغز استخوان پیوندشده به آلوآنتی‌ژن‌های میزبان پاسخ داده و سبب ایجاد بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD) شوند. بیماری GVHD حاد با نکروز سلول‌های اندوتلیال در پوست، روده و کبد مشخص می‌شود که امکان دارد کشنده باشد. بیماری GVHD مزمن که ممکن است کشنده باشد، با فیبروز و آتروفی یک یا چند اندام از همان اندام‌هایی که در بیماری حاد گفته شد و هم‌چنین ریه‌ها، مشخص می‌شود. گیرندگان پیوند مغز استخوان دچار نقص ایمنی شدید و استعداد ابتلا به عفونت نیز می‌باشند.



فصل ۱۸

ایمنی در مقابل تومور

سرطان یکی از مشکلات اصلی بهداشت جهانی و هم‌چنین یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در کودکان و بزرگسالان می‌باشد. کشندگی تومورهای بدخیم به‌علت رشد کنترل نشده آن‌ها در میان بافت‌های طبیعی می‌باشد که موجب آسیب و اختلال کارکردی می‌شود. فنوتایپ بدخیم سرطان بازتاب‌دهنده نقص در تنظیم تکثیر سلولی، مقاومت سلول‌های توموری در برابر مرگ آپوپتوزی، توانایی آن‌ها برای تهاجم بافت‌های میزبان و دست‌اندازی (متاستاز) به بافت‌های دورتر و گریز تومور از سازوکارهای دفاعی سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. امکان این که بتوان سرطان‌ها را با پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ریشه‌کن نمود انگیزه‌ای برای پژوهش‌های بی‌شماری بوده که در مبحث ایمنی‌شناسی تومور انجام شده است. در دهه ۱۹۵۰ مک‌فارلین برنت مفهوم مراقبت ایمنی را مطرح کرد، که یکی از اعمال فیزیولوژیک سیستم ایمنی می‌باشد و به معنای شناسایی و تخریب سلول‌های تغییر یافته پیش از آن که به تومور تبدیل شوند و با نابودی تومورها پس از شکل‌گیری آن‌ها می‌باشد. وجود مراقبت ایمنی با افزایش بروز بعضیاز انواع تومورها در حیوانات آزمایشگاهی و انسان با سیستم ایمنی ضعیف به اثبات رسیده است. اما اکنون مشخص شده است که سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد بسیاری از تومورها وارد عمل می‌شوند و استفاده از این واکنش‌ها که به‌طور اختصاصی تومورها را تخریب می‌نمایند هنوز در نقش هدف مهمی برای ایمنی شناسان تومور باقی مانده است. در این فصل، انواع آنتی‌ژن‌هایی که

در تومورهای بدخیم بارز می‌شوند، بیان می‌گردند و در ادامه به چگونگی شناسایی آن‌ها با سیستم ایمنی و پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها و چگونگی گریز تومورها از سیستم ایمنی پرداخته می‌شود. سپس کاربرد رویکردهای ایمنی‌شناختی برای درمان سرطان تشریح خواهد شد.

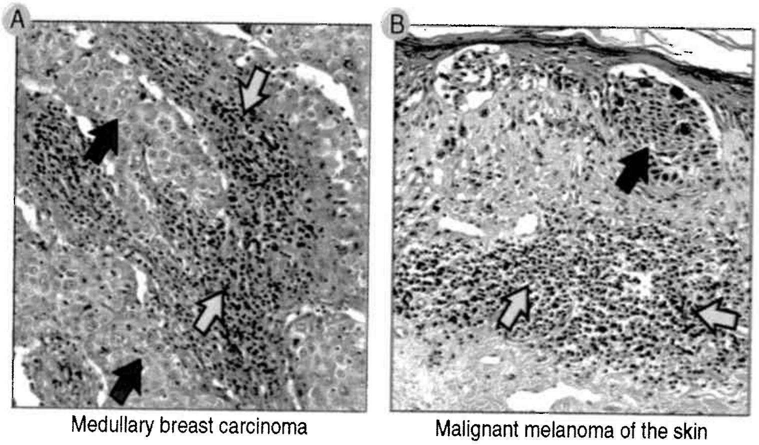
مروری کلی بر ایمنی در برابر تومور

شناخت ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های تومور و پاسخ‌های ایمنی در مقابل آن‌ها برای درک ایمنی در مقابل تومور و ابداع روش‌های ایمنی‌درمانی برای سرطان‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است.

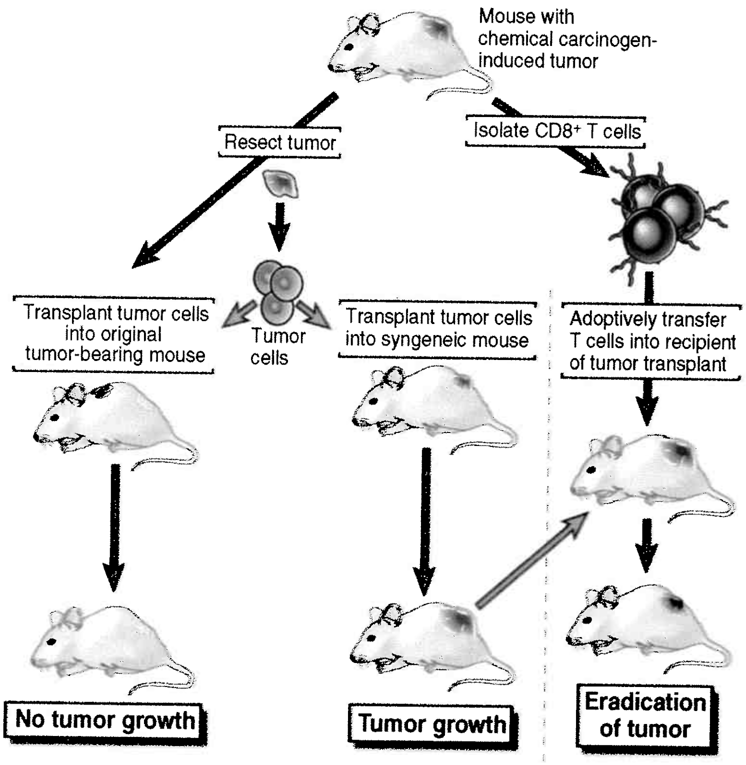
- ***تومورها موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی اختصاصی می‌شوند.*** شواهد بالینی و آزمایش‌های انجام گرفته در حیوانات ثابت کرده‌اند. اگرچه سلول‌های توموری از سلول‌های میزبان مشتق می‌شوند اما سلول‌های توموری موجب برانگیخته‌شدن پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. در مطالعات آسیب‌شناسی بافتی بسیاری از تومورها ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در بستر تومور مشاهده می‌شود که شامل لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK و ماکروفاژها می‌باشند. در گره‌های لنفاوی موضعی که تومور ایجاد می‌شود، نیز لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال‌شده وجود دارند (شکل ۱-۱۸).وجود ارتشاح لنفوسیتی در برخی از انواع ملانوماها و سرطان‌های پستان و کولون نشان‌دهنده پیش‌آگهی خوش‌خیم‌تری برای آن‌ها خواهد بود. نخستین مشاهده‌ای که مؤید توانایی تومورها در القای پاسخ‌های ایمنی محافظتی بود، در دهه ۱۹۵۰ و با مطالعه پیوند تومورها انجام گرفت (شکل ۲-۱۸). اگر ماده شیمیایی سرطان‌زایی مانند متیل‌کولانترن[1] (MCA) به پوست نژاد خالص موشی مالیده شود، نوعی سارکوم بروز می‌کند. حال اگر این سارکوم را از بدن موش برداشت کنند و به موش هم‌ژن دیگری پیوند کنند، تومور رشد می‌کند. در حالی که اگر دوباره سلول‌های همان تومور را به موش اولی پیوند کنیم پس زده خواهد شد. اگر به موشی که با سلول‌های تومور خودش حساس شده است، سلول‌های توموری موش دیگری را تزریق نماییم، موش مزبور قادر خواهد بود و مورد پیوندشده را پس بزند. از این گذشته، می‌توان مصونیتی را که در نتیجه حضور و رشد توموری خاص و پاسخ ایمنی متعاقب آن در موش ایجاد شده است با انتقال لنفوسیت‌های T آن موش به هر موش بدون تومور دیگر منتقل کرد. بنابراین مشخص می‌شود که پاسخ ایمنی ضدتوموری که نقش کلیدی لنفوسیت‌ها می‌باشد، اختصاصی می‌باشد و خاطره ایمونولوژیک دارد که ویژگی‌های ایمنی تطبیقی را نشان می‌دهد. همان‌طور که آزمایش‌های پیوند تومور پیش‌بینی می‌شود دفاع در مقابل تومورها به‌طور عمده با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T صورت می‌گیرد.
- ***بسیاری از پاسخ‌های ایمنی در جلوگیری از رشد تومورها، ناتوان می‌باشند.*** ممکن است چندین دلیل برای ناتوانی پاسخ‌های ایمنی ضد تومور در ریشه‌کن کردن سلول‌های تغییر یافته وجود داشته باشد. نخست بسیاری از تومورها سازوکارهای تخصص یافته‌ای برای گریز از پاسخ‌های ایمنی میزبان دارند که بزودی به همین سازوکارها باز خواهیم گشت. دوم، سلول‌های توموری برگرفته از سلول‌های خود میزبان می‌باشند و از بسیاری جوانب شبیه سلول‌های طبیعی می‌باشند. بنابراین بسیاری از تومورها تمایل اندکی برای ایمونولوژی بودن دارند. تومورهایی که پاسخ‌های ایمنی نیرومندی بر می‌انگیزند شامل آن‌هایی می‌شوند که با ویروس‌های انکوژن القا می‌شوند که در آن پروتئین‌های ویروسی به‌عنوان آنتی‌ژن‌های بیگانه در نظر گرفته می‌شوند. بسیاری از تومورهای خودبه‌خودی پاسخ‌های ایمنی ضعیف و حتی غیرقابل ردیابی ایجاد می‌کنند. این امر ممکن است به‌علت آن باشد که تومورهای رشد یافته، دچار جهش‌هایی شده‌اند که توانایی آن‌ها در تحریک پاسخ‌های ایمنی قوی را کاهش می‌دهد. بنابراین، اهمیت مراقبتی ایمنی و ایمنی بر ضد تومور، بسته به نوع متفاوت می‌باشد. سوم، رشد سریع و پخش شدن تومور ممکن است ظرفیت سیستم ایمنی را در کنترل کارآمد تومور که همگی برای حذف سلول‌های بدخیم توموری مورد نیاز می‌باشند، از بین ببرد.

---

1. Methylcholanthrene



شکل ۱-۱۸. التهاب لنفوسیتی با تعدادی از تومورهای مشخص همراه است. **A**.کارسینومای مرکزی پستان. **B**. ملانومای بدخیم پوست. پیکان‌های قرمز نشان از سلول‌های بدخیم و پیکان‌های زرد نشان از ارتشاحات التهابی غنی از لنفوسیت دارد.



شکل ۲-۱۸. اثبات تجربی ایمنی در مقابل تومور. موش‌هایی که با جراحی و برداشت تومورهای ایجادشده با مواد سرطان‌زا (متیل‌کولانترن) درمان شده‌اند. پیوند دوباره همان تومور را رد می‌کنند. در حالی که اگر همان تومور به موش‌های هم‌ژن طبیعی پیوند شود، رشد خواهند کرد. هم‌چنین در موش‌های سالم که با انتقال انتخابی، لنفوسیت‌های T موش حامل تومور اولیه را دریافت کرده‌اند، پیوند تومور رد شده و سلول‌های توموری رشد نمی‌کنند.

- ***سیستم ایمنی می‌تواند به‌طور کارآمدی فعال شود تا سلول‌های توموری را کشته و تومورها را ریشه‌کن سازد.*** همان‌طور که در پایان همین فصل خواهید خواند تحریک پاسخ‌های ایمنی میزبان بر ضد تومورها هدف اصلی روش‌های ایمنی درمانی سرطان‌ها می‌باشد.

وجود ایمنی اختصاصی ضدتومور اشاره به این دارد که تومورها باید آنتی‌ژن‌هایی را بارز کنند که میزبان آن‌ها را بیگانه بشناسد. ماهیت و اهمیت این آنتی‌ژن‌ها در ادامه شرح داده خواهد شد.

آنتی‌ژن‌های توموری

نخستین دسته‌بندی تومورها بر پایه الگوی بروز آن‌ها بود. آنتی‌ژن‌هایی که در سطح سلول‌های توموری بروز یافته اما در سطح سلول‌های طبیعی وجود ندارند، آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور نامیده می‌شوند. برخی از این آنتی‌ژن‌ها برای تومورهای جداگانه، بی‌همتا می‌باشند؛ در حالی‌که بعضی دیگر، در بیان تومورهایی از همان نوع، مشترک می‌باشند. آنتی‌ژن‌های توموری که در سطح سلول‌های طبیعی نیز بروز می‌کنند، آنتی‌ژن‌های همراه تومور نامیده می‌شوند. در بیش‌تر موارد، این آنتی‌ژن‌ها از اجزای طبیعی سلول‌ها می‌باشند که دچار بروز نابه‌جا یا غیرتنظیم‌شده، گشته‌اند. دسته‌بندی امروزی آنتی‌ژن‌های توموری بر پایه ساختمان مولکولی و منبع آنتی‌ژن‌های بروز یافته در سطح سلول‌های توموری است که پاسخ‌های سلول T یا آنتی‌بادی را در میزبان‌هایشان بر می‌انگیزند.

رویکردهای بیوشیمیایی و ژنتیک مولکولی گوناگونی برای شناسایی آنتی‌ژن‌های تومور به‌کار رفته است. برای شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری می‌توان از لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ (CTL) بهره برد. بدین منظور پژوهشگران رده‌های کلون‌ها از CTL های واکنشگر با تومور را به وجود آورده‌اندکه از سرطان بیماران جدا شده‌اند و از آن‌ها به‌عنوان کاوشگر (پروب) هایی که پپتیدهای آنتی‌ژنی مرتبط یا ژن‌های رمزکننده این پپتیدها را به‌طور اختصاصی شناسایی می‌کنند، استفاده شده است. این کلون‌ها CTL اختصاصی آنتی‌ژن توموری می‌توانند پپتیدهای مشتق از تومور یا پاسخ‌ها به پروتئین‌های ساخته شده از کتابخانه‌های DNA مکمل (cDNA) این تومورها را ردیابی کنند. چنین رویکردهایی نخستین‌بار برای شناسایی آنتی‌ژن‌های ملانومای انسانی به‌کار گرفته شد که موجب تحریک پاسخ‌های CTL در بیماران مبتلا به تومور شد. همان روش برای شناسایی آنتی‌ژن‌هایی که با سلول‌های T کمکی $CD4^+$ شناخته می‌شوند نیز به‌کار رفته است که در آن کلون‌های سلول T کمکی، از سلول‌های T $CD4^+$ بیمار مشتق شده و به‌عنوان کاوشگر (پروب) استفاده می‌شوند.

یک روش برای شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری این است که از آنتی‌بادی‌های اختصاصی موجود در سرم بیماران مبتلا به سرطان استفاده شود. این روش آنالیز سرولوژیک بروز cDNA نوترکیب (SEREX) نامیده می‌شود. در این روش، کتابخانه‌های cDNA مشتق از RNA تومور بیمار به یک رده سلولی انتقال یافت و اتصال ایمونوگلوبولین‌های سرم بیماران مبتلا به سرطان به سلول‌های آلوده (ترانسفکت) ارزیابی می‌گردد. در این شیوه، توالی‌های ژن پروتئین‌های هدف آنتی‌بادی به‌دست آمده و پروتئین‌های رمزشده در بیماران که پاسخ‌های آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند، شناسایی می‌گردند.

در ادامه این قسمت گروه‌های عمده آنتی‌ژن‌های توموری شرح داده خواهد شد (جدول ۱-۱۸). این آنتی‌ژن‌های توموری شامل آنتی‌ژن‌هایی می‌باشد که موجب القای پاسخ‌های ایمنی در بیماران مبتلا به سرطان می‌شود و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های همراه با تومور که به‌طور طبیعی پاسخ‌های ایمنی را القا نمی‌کنند اما این توانایی را دارند که به‌عنوان اهدافی برای ایمنی درمانی مورد استفاده قرار گیرند یا این‌که به‌عنوان شاخص‌های مفید برای تشخیص بالینی و پایش بیماری استفاده شوند.

فرآورده‌های ژن‌های جهش‌یافته

انکوژن‌ها در ژن‌های جهش‌یافته سرکوب‌کننده تومور، پروتئین‌هایی تولید می‌کنند که از پروتئین‌های طبیعی متمایز هستند. بنابراین، می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را القا کنند. در بسیاری از تومورها ژن‌هایی بارز می‌شوند که فرآورده آن‌ها برای ایجاد تغییر و کسب فنوتایپ

جدول ۱-۱۸ آنتی‌ژن‌های توموری

نوع آنتی‌ژن	نمونه‌هایی از آنتی‌ژن‌های سرطانی در انسان
فرآورده‌های انکوژن‌های جهش یافته، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور	فرآورده‌های انکوژن‌ها: جهش در Ras (در حدود ۱۰ درصد از کارسینوماهای انسانی)، فرآورده‌های p210 از بازآرایی (CML) Bcr/Abl ژن‌های مهارکننده تومور p53 جهش‌یافته (در حدود ۵۰ درصد از تومورهای انسانی)
بروز بیش از حد فرآورده‌های انکوژن‌های بدون جهش	بروز بیش از حد HER2/Neu (کارسینوماهای پستان و دیگر کارسینوماها)
جهش در ژن‌های سلولی که در ایجاد تومور درگیر نیستند.	پروتئین‌های جهش‌یافته متفاوتی در ملانوماها که با سلول‌های CTL ها
فرآورده‌های ژن‌هایی که در بیش‌تر بافت‌های طبیعی خاموش هستند	بروز آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه در ملانوماها و بسیاری از کارسینوماها، ژن‌هایی که به‌طور طبیعی در بیضه‌ها یا جفت بروز می‌کنند
بروز بیش از حد پروتئین‌های غیرانکوژن طبیعی در سلول‌های توموری	تیروزیناز، gp100، MART در ملانومها (به‌طور طبیعی در ملانوسیت‌ها بروز می‌کنند)
فرآورده‌های ویروس‌های انکوژن	پروتئین‌های E6 و E7 پاپیلوماویروس‌ها (کارسینوماهای گردن رحم) پروتئین EBNA-1 در ویروس EBV (لنفوماهای همراه با EBV یا کارسینوماهای نازوفارنکس)
آنتی‌ژن‌های (انکوفتال) سرطانی - جنینی	آنتی‌ژن کارسینوامبرایونیک (CEA) در بسیاری از تومورها، هم‌چنین در کبد و بافت‌های دیگر طی واکنش‌های التهابی بارز می‌شود آلفافیتوپروتئین (AFP)
گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها	GM2، GD2 در ملانوماها
آنتی‌ژن‌های تمایزی که به‌طور طبیعی در بافت‌های مبدأ عرضه می‌شوند	آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) در سرطان پروستات CD20 در لنفوم‌های سلول B

بدخیمی ضروری می‌باشد. این ژن‌ها در اغلب موارد در اثر جهش‌های نقطه‌ای، حذف، جابه‌جایی کروموزومی و یا واردشدن ژن ویروس در پروتوانکوژن‌های سلولی یا ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، ایجاد می‌شوند. بسیاری از این پروتوانکوژن‌های جهش‌یافته و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، پروتئین‌های سیتوپلاسمی یا هسته‌ای می‌باشند که در پروتئازوم سلول‌های توموری تجزیه شده و از آن‌جا که ژن‌های جهش‌یافته در سلول‌های طبیعی وجود ندارند، موجب القای تحمل نمی‌شوند و ممکن است پپتیدهای حاصل از آن‌ها، پاسخ‌های سلول T را در میزبان برمی‌انگیزند. در برخی از بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ گردشی می‌توانند به فرآورده‌های انکوژن‌های جهش یافته مانند پروتئین‌های RAS و Bcr/Abl و ژن‌های جهش‌یافته سرکوب‌کننده تومور مانند p53، پاسخ دهند. از این گذشته، در حیواناتی که با پروتئین‌های Ras و p53 ایمن شده‌اند، پاسخ‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) ایجاد می‌شوند و موجب رد تومورهایی می‌شوند که پروتئین‌های جهش‌یافته فوق را بروز می‌دهند. اگرچه به نظر نمی‌رسد که این پروتئین‌ها در بیش‌تر بیماران مبتلا به انواع مختلف تومورها، اهداف اصلی CTL های اختصاصی تومور باشند.

ممکن است آنتی‌ژن‌های تومور از ژن‌هایی که به‌طور اتفاقی جهش یافته‌اند، ایجاد گردند که فرآورده‌های آن‌ها ارتباطی با فنوتایپ بدخیم آن‌ها ندارد. در مدل‌های تجربی آن دسته از آنتی‌ژن‌های توموری که در اثر پیوند تومورهای القایی با مواد سرطان‌زا ایجاد شده‌اند. آنتی‌ژن‌های پیوندی اختصاصی تومور[1] (TSTAs) نام دارند و جهش‌یافته‌هایی از پروتئین‌های مختلف سلولی میزبان هستند. همچنان‌که در شکل ۲-۱۸ مشاهده می‌شود، در مطالعه سارکوماهای ایجادشده با مواد شیمیایی

1. Tumor specific transplantation antigens

در جوندگان مشخص شده است که در انواع تومورهایی که با مواد سرطان‌زای یکسانی ایجاد شده‌اند، آنتی‌ژن‌های پیوندی متفاوتی بروز می‌نمایند. امروزه مشخص شده آنتی‌ژن‌های توموری که با چنین پژوهش‌های شناسایی شده‌اند، مجموعه‌ای از پپتید متصل به MHC کلاس I هستند که با پردازش پروتئین‌های خودی جهش‌یافته به‌وجود می‌آیند و پاسخ لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) دارند زیرا مواد سرطان‌زا به‌طور تصادفی جهش‌هایی در نقاط مختلف ژن‌های میزبان ایجاد می‌کنند. پروتئین‌های جهش یافته مربوط به هر نوع توموری در مسیرهای سیتوزولی پردازش می‌شوند و همراه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه خواهند شد. به تازگی توالی‌یابی ژن‌های سرطان‌های انسانی رایج مشخص کرده‌اند که بسیاری از تومورها مقادیر زیادی از جهش‌های اختصاصی تومور را در خود جای می‌دهند که عقیده بر این است که بیش‌تر آن‌ها در گسترش و بدخیم‌شدن فنوتیپ تومور نقشی ندارند. پروتئین‌های جهش‌یافته به شرطی ممکن است به‌عنوان آنتی‌ژن‌های توموری عمل کنند که پپتیدهایی را حاصل کنند که توانایی اتصال به آلل‌های MHC افراد مبتلا را داشته باشند. به‌تازگی، تومورهای شایع و سلول‌های طبیعی سازگار از همان فرد برای تمام جهش‌های رمزکننده احتمالی مورد آنالیز قرار گرفته‌اند. این کار به کمک رویکردی به نام توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) انجام می‌شود. چنین آنالیزهایی به شناسایی پپتیدهای اختصاصی تومور منجر گردیده است.

پروتئین‌های سلولی غیرجهش‌یافته که به‌طور غیرطبیعی بروز یافته‌اند

آنتی‌ژن‌های توموری ممکن است پروتئین‌های طبیعی سلول باشند که به‌طور غیرطبیعی در سلول‌های توموری بروز می‌یابند، پاسخ‌های ایمنی را بر می‌انگیزند. بسیاری از آنتی‌ژن‌هایی با کلون کردن آنتی‌ژن‌های بیماران مبتلا به ملانوما که سلول‌های T و آنتی‌بادی‌های این بیماران آن‌ها را شناسایی کرده‌اند، شناسایی می‌شوند. یکی از نکات جالب توجه آنکه برخی از این آنتی‌ژن‌ها پروتئین‌های غیرجهش‌یافته سلول هستند که به مقدار اندک در سلول‌های طبیعی و به مقدار فراوان در سلول‌های توموری وجود دارند. یکی از انواع این آنتی‌ژن‌ها تیروزیناز است. تیروزیناز آنزیمی است که در بیوسنتز ملانین کارآمد است و فقط در ملانوسیت‌های طبیعی و سلول‌های ملانوما بروز می‌کند. هر دو گروه سلول‌های T $CD8^+$ محدود به کلاس I و سلول‌های T $CD4^+$ محدود به کلاس MHC کلاس II بیماران ملانوما قادرند پپتیدهای پردازش شده از تیروزیناز را شناسایی کنند. آن روی ارزشمند این موضوع شگفت‌آور، آن است که این بیماران توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی را دارا می‌باشند. توضیح احتمالی آن است که تیروزیناز با وجود آنکه از آنتی‌ژن‌های خودی است، اما چون در مقادیر بسیار اندک و فقط در تعداد محدودی از سلول‌ها بارز می‌شود، سیستم ایمنی آن را نادیده می‌گیرد اما قادر به القای تحمل نیست. بنابراین، افزایش میزان سلول‌های ملانومای ایجاد شده، می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را بر انگیزد. این احتمال وجود دارد که بتوان با استفاده از واکسن‌های پپتیدهای تیروزیناز، پاسخ‌های سلول‌های T اختصاصی تیروزیناز را بر ضد ملانوما تحریک نمود، این‌ها هنوز در مرحله کارآزمایی‌های بالینی به سر می‌برند.

آنتی‌ژن‌های سرطانی/ بیضه‌ای، پروتئین‌هایی هستند که در گامت‌ها و تروفوبلاست‌ها و در بسیاری از انواع سرطان‌ها بروز می‌یابند، اما در بافت‌های پیکری (سوماتیک) طبیعی بروز نمی‌یابند. نخستین آنتی‌ژن‌های سرطانی /بیضه‌ای با کلون کردن ژن‌ها از ملانومای انسانی شناسایی شدند. این ژن‌ها آنتی‌ژن‌های پروتئینی سلولی را که با رده‌های CTL اختصاصی ملانومای بیماران شناسایی می‌شدند، رمزدهی می‌نمودند. این پروتئین‌ها، پروتئین‌های MAGE نامیده می‌شوند و بعدها افزون بر بیضه‌های طبیعی در دیگر تومورها شامل کارسینومای مثانه، پستان، پوست، ریه و پروستات و برخی از سارکوماها، نیز شناسایی شدند. متعاقب شناسایی ژن‌های Mage چندین خانواده ژن غیرمرتبط نیز کشف گردید این ژن‌ها رمزکننده آن دسته از آنتی‌ژن‌های ملانومایی بودند که با کلون‌های CTL بیماران ملانومایی شناسایی می‌شدند. همانند پروتئین‌های MAGE، دیگر آنتی‌ژن‌های ملانومایی نیز در بیش‌تر بافت‌های طبیعی به‌جز بیضه‌ها و تروفوبلاست‌های جفت، خاموش بودند، در حالی که این

پروتئین‌ها در انواع گوناگونی از تومورهای بدخیم بارز می‌شدند. تاکنون بیش از ۴۰ خانواده آنتی‌ژنی سرطانی/بیضه‌ای شناسایی شده‌اند. حدود نیمی از این آنتی‌ژن‌ها از ژنی بر روی کروموزوم X و بقیه از ژن‌هایی که در سراسر ژنوم پراکنده‌اند، رمز می‌شوند. اگرچه برخی از آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه‌ای به‌نظر می‌آید در تنظیم رونویسی یا ترجمه ژن‌های دیگر نقش دارند ولی فعالیت بیش‌تر آنتی‌ژن‌های سرطانی بیضه‌ای ناشناخته است. در کل، آن‌ها برای ایجاد فنوتایپ بدخیمی در سلول‌ها ضروری نیستند و توالی‌های آن‌ها با ژن‌ها مشابه خود در سلول‌های طبیعی، یکسان می‌باشد. بنابراین آن‌ها جهش‌یافته نیستند. در حال حاضر برخی از آنتی‌ژن‌های سرطان بیضه وابسته به X در کارآزمایی‌های واکسن توموری مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

آنتی‌ژن‌های ویروس‌های انکوژن

فرآورده‌های ویروسهای انکوژن ازانواع آنتی‌ژن‌های توموری هستندکه پاسخ ایمنی سلول‌های T را بر می‌انگیزند و ممکن است که این پاسخ بتواند سلول‌های توموری را ریشه‌کن نماید. ویروس‌های DNAدار انواع مختلفی از تومورها را در حیوانات آزمایشگاهی و انسان ایجاد می‌کنند. نمونه این ویروس‌ها در انسان شامل ویروس اپشتین‌بار (EBV) است که به‌نظر می‌رسد در ایجاد لنفوم سلول‌های B و کارسینوم نازوفارنکس کارآمد باشد، ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) که با سرطان گردن رحم، اروفارنکس و دیگر جایگاه‌ها ارتباط دارد، هرپس زودرس همراه با سارکوم کاپوسی (KSHV/HHV-8) که با تومورهای رگی در ارتباط است. پاپووا ویروس‌ها شامل ویروس پولیوما و ویروس سیمیان ۴۰ (SV40) و آدنوویروس‌ها، تومورهای بدخیم در نوزادان جوندگان و یا جوندگان بالغ دچار نقص ایمنی، ایجاد می‌کنند. در بیش‌تر تومورهای القاشده با ویروس‌های DNAدار، آنتی‌ژن‌های پروتئینی رمز شده با ویروس را می‌توان از هسته، سیتوپلاسم و یا غشای پلاسمایی سلول‌های توموری جدا کرد. این پروتئین‌های درون‌زاد در مسیر سیتوزولی پردازش می‌شوند و پپتیدهای حاصل همراه با مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های توموری بارز می‌شوند. از آن‌جا که پروتئین‌های ویروسی برای سیستم ایمنی، آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند، تومورهای القایی با ویروس‌های DNAدار از ایمونوژن‌ترین انواع آنتی‌ژن‌های توموری خواهد بود.

بسیاری از مشاهدات آزمایشگاهی توانایی سیستم ایمنی تطبیقی را در جلوگیری از رشد تومورهای القاشده با ویروس‌های DNAدار اثبات نموده است. در انسان لنفوم‌های وابسته به ویروس EBV و سرطان‌های گردن رحم مرتبط با HPV در افرادی که سیستم ایمنی آنها دچار سرکوب می‌شود، مانند گیرندگان پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) که با داروهای سرکوب‌گر ایمنی درمان می‌شوند، یا بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) در مقایسه با افراد عادی با فراوانی بیشتری مشاهده می‌شود. در مدل‌های حیوانی با پیوند تومور، همانند آن‌چه در شکل ۲-۱۸ می‌بینید، مشخص شده است که حیوانات را می‌توان با سلول‌های توموری که با ویروس‌های DNAدار ایجاد شده‌اند، ایمن کرد تا پیوند توموری را پس بزند. برخلاف آنتی‌ژنهای توموری القاشده با متیل‌کولانتون (MCA) که فرآورده ژنهای سلول‌های جهش‌یافته به‌صورت تصادفی می‌باشند، آنتی‌ژنهای توموری رمزشده با ویروسها برای هر تومور، منحصر به فرد نیستند، اما برای تمام تومورهای القاشده با همان نوع ویروس، مشترک می‌باشند.

درک این موضوع که پاسخ‌های ایمنی القاشده بر ضد ویروس‌ها از افراد در مقابل سرطان‌های ایجادشده با ویروس‌ها محافظت می‌کند منجر به توسعه واکسن‌هایی برای ویروس‌های انکوژن شد. برای نمونه واکسن ضد HPV هم‌اکنون برای کاهش بروز سرطان گردن رحم در زنان استفاده می‌شود. این واکسن پروتئین نوترکیب کپسید HPV بوده که از سوش‌های رایج انکوژنیک جدا شده و به‌صورت ذرات شبه ویروسی (VLP) خالی از ژنوم می‌باشد. واکسیناسیون بر ضد ویروس هپاتیت ـ B بروز سرطان کبد را کاهش داده است. در این مورد ویروس سرطان‌زا نمی‌باشد اما از راه تشدید التهاب مزمن در کبد که یک عامل خطر می‌باشد، موجب تقویت ایجاد و گسترش سرطان کبد می‌شود (در ادامه این فصل شرح داده می‌شود).

ویروس‌های تومورزای RNAدار (رتروویروس‌ها) یکی دیگر از عوامل مهم ایجاد تومورها در حیوانات

می‌باشند. فرآورده‌های انکوژنی رتروویروس‌ها از نظر تئوری خواص آنتی‌ژنی مشابه با انکوژن‌های جهش‌یافته سلولی دارند و به‌طور تجربی می‌توان پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را به فرآورده‌های ژن رتروویروسی در سطح سلول‌های توموری، مشاهده نمود. ویروس نوع یک لنفوسیت‌گرای سلول T انسانی (HTLV-1) تنها ویروس RNA داری است که نقش تومورزایی آن در انسان به خوبی اثبات شده است. این ویروس عامل اتیولوژیک لوسمی لنفوم سلول‌های T بالغین (ATL)، یعنی یکی از تومورهای بدخیم سلول‌های $CD4^+$ T می‌باشد. با وجود آن که سیستم ایمنی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های HTLV-1 تحریک می‌شود، اما نقش حفاظتی پاسخ‌های ایمنی در مقابل گسترش تومور مشخص نیست. از این گذشته سیستم ایمنی بیماران مبتلا به ATL، اغلب دچار سرکوب شدید است، که شاید به دلیل آن باشد که ویروس به‌طور انتخابی سلول‌های $CD4^+$ T را آلوده می‌کند و ناهنجاری‌های کارکردی را در این سلول‌ها القا می‌کند.

آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی (Oncofetal)

آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی پروتئین‌هایی هستند که به‌وفور در سلول‌های سرطانی و به‌طور طبیعی در مرحله تکامل جنینی ظاهر می‌شوند ولی در بافت‌های افراد بالغ بروز نمی‌کنند. به نظر می‌آید ژن‌های رمزکننده این پروتئین‌ها در طی رشدونمو خاموش می‌باشند، اما پس از بروز بدخیمی دوباره فعال می‌شوند. آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی با آنتی‌بادی‌هایی که در گونه‌های دیگر تولید می‌شوند، مورد شناسایی قرار می‌گیرند و اهمیت عمده آن‌ها آن است که به‌عنوان شاخص‌هایی در کمک به تشخیص تومور می‌باشد. اگرچه، بروز آن‌ها در بزرگسالان فقط محدود به سلول‌های توموری نیست و به‌طور کلی در شرایط التهاب در بافت‌های مختلف و حتی به مقادیر بسیار اندک در بافت‌های طبیعی نیز یافت می‌شوند. هیچ مدرکی در دست نیست که آنتی‌ژن‌های جنینی، القاکنندگان یا اهداف مهمی در ایمنی ضد تومور باشند. دو نمونه به‌طور کامل شناخته شده از آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی، کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن (CEA) و آلفافیتوپروتئین (AFP) هستند.

CD66 (CEA) پروتئینی درون غشایی و به شدت گلیکوزیله است که عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد و از مولکول‌های چسبان بین سلولی است که موجب افزایش اتصال سلول‌های توموری به یکدیگر می‌شود. CEA به‌طور طبیعی فقط در سه ماهه اول و دوم زندگی جنین به‌وفور در لوله گوارش، کبد و پانکراس بروز می‌کند و در مقادیر اندک از مخاط کولون و در پستان شیرده افراد بالغ طبیعی نیز وجود دارد، مقدار CEA در کارسینومای کولون، پانکراس، معده و پستان به‌شدت افزایش می‌یابد و این امر منجر به افزایش میزان آن در سرم می‌گردد. پس از درمان تومور به‌منظور تشخیص یا عود تومورها، غلظت سرمی CEA مورد بررسی قرار می‌گیرد. اما شاخص (مارکر) تشخیصی مناسبی نمی‌باشد زیرا غلظت سرمی CEA در بیماری‌های غیرسرطانی مانند التهاب‌های مزمن روده و کبد نیز افزایش می‌یابد.

آلفا فیتوپروتئین (AFP) گلیکوپروتئینی سرمی در گردش خون است که به‌طور طبیعی در دوران جنینی از کیسه زرده و کبد ساخته و ترشح می‌شود. غلظت سرمی آن در جنین به ۲-۳mg/mL می‌رسد ولی در دوران بلوغ آلبومین جایگزین این پروتئین می‌شود و فقط مقدار ناچیزی از آن در سرم باقی می‌ماند. غلظت سرمی AFP در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های هپاتوسلولار، تومورهای سلول‌های زاینده و گاهی در سرطان‌های معده و پانکراس به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. افزایش میزان AFP در سرم شاخص با ارزشی برای شناسایی مراحل پیشرفته و یا عود تومور سلول‌های زاینده و کبد پس از درمان محسوب می‌شود. از این گذشته، ردیابی AFP در برش‌های بافتی با روش‌های ایمونوهیستوشیمی به تشخیص آسیب‌شناختی سلول‌های توموری کمک می‌کند. با توجه به این واقعیت که در بیماری‌های غیرسرطانی کبد نظیر سیروز نیز غلظت سرمی AFP افزایش می‌یابد، ارزش AFP را در نقش شاخصی تشخیصی برای تومورها محدود ساخته است.

آنتی‌ژن‌های تغییریافته گلیکولیپیدی و گلیکوپروتئینی

در بیش‌تر تومورهای انسانی و تجربی گلیکوپروتئین‌ها یا گلیکولیپیدها در اشکال

غیرطبیعی و یا در مقادیر بیش از حد، در سطح سلول‌های توموری بارز می‌شوند که از آن‌ها در نقش شاخص‌های تشخیصی و اهداف درمانی استفاده می‌شود. از این مولکول‌های تغییریافته می‌توان به‌طور نمونه از گانگلیوزیدها، آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی و موسین نام برد. برخی از جنبه‌های فنوتایپی بدخیم تومورها، نظیر رفتارهای تهاجم بافتی و متاستازی را تا حدی نتیجه تغییرات مولکول‌های غشایی سلولی می‌دانند که حاصل سنتز غیرطبیعی گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها می‌باشد. آنتی‌بادی‌های بسیاری در حیوانات تولید شده‌اند که قادرند گروه‌های کربوهیدراتی و یا هسته‌های پپتیدی این مولکول‌ها را که حالت غیرطبیعی پیدا کرده‌اند، شناسایی نمایند. اگرچه بیش‌تر اپی‌توپ‌هایی که این آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌کنند به توموری خاص تعلق ندارند و اختصاصی نیستند، اما مقادیر زیادی از آن‌ها در سطح سلول‌های توموری، نسبت به سلول‌های طبیعی، بارز می‌شود. این دسته از آنتی‌ژن‌های همراه با تومور (TAAs) هدفی برای درمان سرطان یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی هستند.

در میان گلیکولیپیدهایی که به میزان زیاد در نوروبلاستوماها، ملانوماها و بسیاری از سارکوماها بارز می‌شوند می‌توان به گانگلیوزیدهای GM_2، GD_2 و GD_3 اشاره نمود. از آن‌جایی که بروز این مولکول‌ها برای تومورها جنبه انتخابی دارد اهداف مناسبی برای درمان اختصاصی تومور از جمله درمان با آنتی‌بادی می‌باشند. کارآزمایی‌های بالینی بسیاری صورت گرفته تا بتوان با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدگانگلیوزیدها و یا با استفاده از واکسن‌ها بیماران مبتلا به ملانوما را درمان نمود. موسین‌ها گلیکوپروتئین‌های با وزن مولکولی زیاد هستند که در ساختار آن‌ها زنجیره کربوهیدراتی بی‌شماری به گروه‌های هیدروکسی (O-Linked) هسته پلی‌پپتیدی متصل شده‌اند. در تومورها اغلب بروز آنزیم‌هایی که مسئول ساخت این زنجیره‌های جانبی هستند حالت غیرطبیعی دارد و شاید منجر به ظهور برخی اپی‌توپ‌های اختصاصی در زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات‌ها یا پلی‌پپتید مرکزی شود. موسین‌های متعددی برای نمونه CA-125 و CA-19-9 در کارسینوم‌های تخمدان و MUC-1 در کارسینوم پستان از نظر تشخیص و درمان مورد توجه قرار گرفته‌اند. برخلاف بسیاری از موسین‌ها، MUC-1 نوعی پروتئین درون غشایی است که در حالت طبیعی فقط در رأس سلول‌های اپی‌تلیال مجاری پستان بروز می‌کند و محل مزبور به‌طور نسبی از دسترس سیستم ایمنی پنهان می‌باشد. این مولکول در کارسینوم مجاری پستان به‌صورت غیرقطبی بروز می‌کند و اپی‌توپ‌های کربوهیدراتی و پپتیدی جدیدی در آن ایجاد می‌شود که اختصاصی تومور است و با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی قابل شناسایی می‌باشند. این اپی‌توپ‌ها هم پاسخ‌های آنتی‌بادی و هم پاسخ‌های سلول‌های T را در بیماران مبتلا به سرطان القا می‌کنند و تلاش‌ها به‌منظور ساخت واکسن‌های دارای اشکال ایمونوژن اپی‌توپ‌های MUC-1 در دست اجرا می‌باشند.

آنتی‌ژن‌های تمایزی اختصاصی بافت

تومورها مولکول‌هایی را بروز می‌دهد که در حالت طبیعی در سلول‌های بنیادی هر بافت وجود دارند. این آنتی‌ژن‌ها به نام آنتی‌ژن‌های تمایز شناخته می‌شوند زیرا مختص رده‌ای خاص و یا مشخصه مرحله تکامل سلول‌های مختلف می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها در ایمنی‌درمانی تومورها و هم‌چنین مشخص کردن منشأ بافتی تومور اهمیت دارند. برای نمونه، برخی از آنتی‌ژن‌های ملانوما که اهداف CTL های بیماران می‌باشند، آنتی‌ژن‌های تمایز ملانوسیت نظیر تیروزیناز، که پیش‌تر بیان شد، هستند. با شناسایی شاخص سطحی CD10 (که پیش‌تر آنتی‌ژن لوسمی لنفوبلاستیک حاد مشترک یا CALA نامیده می‌شد) و CD20 در سطح سلول‌های توموری ممکن است لنفومی که به‌علت بدخیمی سلول‌های B در حال رشد ایجاد شده است تشخیص داده شود. آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد این مولکول‌ها ایجاد شده‌اند نیز در ایمنی درمانی تومورها کاربرد دارند. موفقیت‌آمیزترین ایمنی درمانی در این رابطه، برای درمان لنفوم غیرهوچکین سلول B با آنتی‌بادی ضد CD20 (rituximab) صورت گرفته است. این آنتی‌ژن‌های تمایز در حالت طبیعی از دسته آنتی‌ژن‌های خودی طبیعی می‌باشند و بنابراین به‌طور معمول پاسخ‌های ایمنی قوی فرد مبتلا به تومور را تحریک نمی‌کنند.

پاسخ‌های ایمنی به تومورها

نشان داده شده است که پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، به‌طور عمده سلول‌های T، ایجاد و پیشرفت تومورهای بدخیم را کنترل می‌کنند. هر دو پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی را می‌توان در بیماران و مدل‌های حیوانی ردیابی کرد و با سازوکارهای ایمنی گوناگونی می‌توانند سلول‌های توموری را در شرایط in vitro از بین ببرند. چالش پیش روی ایمنی‌شناسان آن است که مشخص کنند کدام یک از این سازوکارها ممکن است در محافظت بر ضد تومورها مشارکت چشمگیری داشته باشند و این سازوکارهای اجرایی را به گونه‌ای که برای تومورها اختصاصی باشند، تقویت نمایند. در این بخش، شواهدی از کشته شدن تومورها با سازوکارهای اجرایی ایمنی گوناگون را مرور می‌کنیم و آنهایی را که به احتمال زیاد با تومورهای انسانی مرتبط می‌باشند، بحث می‌کنیم.

لنفوسیت‌های T

سازوکار اصلی ایمنی در مقابل تومورها، کشتن سلول‌های توموری با لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ است. در مدل‌های حیوانی تومورهای یجادشده با مواد سرطان‌زا و ویروس‌های DNAدار، قدرت ایمنی ضدتوموری و کارآمد لنفوسیت‌های T سلول‌کش در شرایط in vivo به‌طور کامل مشخص است. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، سلول‌های T سلول‌کش ممکن است نوعی فعالیت مراقبتی با شناسایی و کشتن سلول‌های بالقوه بدخیم اعمال نمایند. سلول‌های بدخیم در سطح خود پپتیدهایی مشتق از آنتی‌ژن‌های توموری را بارز نموده و در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌نمایند. CTLهای اختصاصی تومور را می‌توان از حیوانات و انسان‌های مبتلا به تومور جداسازی نمود و مدارکی در دست است که پیش‌آگهی تومورهای انسانی شامل تومورهای شایع، مانند کارسینوماهای کولون، هنگامی که CTLهای بیش‌تری درون تومور حضور دارند، مطلوب‌تر می‌سازد. از این گذشته، از سلول‌های تک‌هسته‌ای که از ارتشاح التهابی اطراف تومورهای توپر (سفت) انسان به‌دست آمده‌اند و لنفوسیت‌های ارتشاحی به تومور (TILs) نام دارند، می‌توان لنفوسیت‌های T سلول‌کشی جدا نمود که توانایی تحریب آن تومور مشخص را دارند. ناتوانی در ردیابی CTLهای اختصاصی تومور در بعضی بیماران اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا ممکن است تومورها از سازوکارهای تنظیمی خاصی استفاده کنند. یکی از تحسین‌برانگیزترین نتایج کارآزمایی‌های بالینی که به تازگی انجام گرفته است، مهار این مسیرهای مهاری می‌باشد و بنابراین موانع قرار گرفته در سر راه پاسخ‌های ایمنی را برداشته است. این امر به گسترش پاسخ‌های نیرومند سلول T در برابر تومور منجر می‌شود. در ادامه همین فصل، به این ایده بیش‌تر خواهیم پرداخت.

پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن‌های تومور احتمال دارد نیازمند عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌های تومور با APCهای حرفه‌ای مانند سلول‌های دندریتیک، باشد. بیش‌تر سلول‌های تومور از انواع سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشتق نمی‌شوند، بنابراین مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای شروع پاسخ‌های سلول T و یا مولکول‌های MHC کلاس II مورد نیاز برای تحریک سلول‌های T کمکی را بارز نمی‌کنند. سلول‌های T کمکی موجب تقویت تمایز سلول‌های $CD8^+$ T می‌گردند. توضیح احتمالی برای چگونگی پاسخ‌های سلول T به تومورها آن است که چنین پاسخ‌هایی با بلع سلول‌های توموری یا آنتی‌ژن‌های آن‌ها توسط APCهای میزبان، به‌ویژه سلول‌های دندریتیک آغاز می‌شوند و پس از پردازش در درون سلول، پپتیدهای حاصل از آن‌ها را متصل به مولکول‌های MHC کلاس I برای شناسایی‌شدن با سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌نمایند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هم‌چنین مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) ضدتوموری را فراهم می‌کنند. این فرآیند، عرضه متقاطع یا آماده‌سازی متقاطع می‌باشد، که در فصل‌های قبلی مورد بحث قرار گرفت (بازگشت به شکل ۲۰-۶). لنفوسیت‌های T سلول‌کش هنگامی که فعال شوند بدون نیاز به مولکول‌های کمک محرک قادرند سلول‌های توموری را شناسایی کرده و از بین ببرند. کاربرد عملی حساس کردن متقابل، ایجاد و رشد سلول‌های دندریتیکی از بیماران سرطانی است. اگر در بیمار سرطانی APCهای بیمار را با

سلول‌ها یا آنتی‌ژن‌های تومور فرد بیمار، انکوبه کنند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحریک‌شده واکسن خوبی برای تحریک پاسخ‌های سلول‌های T ضدتوموری خواهند بود.

اهمیت سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در ایجاد ایمنی بر ضد تومورها کم‌تر شناخته شده است. احتمال دارد که سلول‌های $CD8^+$ T در فراهم کردن سایتوکاین‌هایی که در تکامل و فعال کردن لنفوسیت‌های T سلول‌کش موش می‌باشند، نقش داشته باشند (بازگشت به فصل ۱۱). افزون بر این، سلول‌های T کمکی اختصاصی آنتی‌ژن‌های تومور شاید که با ترشح سایتوکاین‌های TNF و IFN-γ موجب افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های توموری بشوند و حساسیت آن‌ها برای تخریب با لنفوسیت‌های T سلول‌کش افزایش یابد. هم‌چنین IFN-γ قادر است ماکروفاژها را برای کشتن سلول‌های توموری فعال نماید. اهمیت IFN-γ در ایمنی به تومور با مشاهده افزایش بروز تومورها در موش حذف ژن شده فاقد IFN-γ و گیرنده IFN-γ و اجزای آبشار انتقال پیام از طریق IFN-γ به اثبات رسیده است.

آنتی‌بادی‌ها

میزبان مبتلا به تومور، بر ضد آنتی‌ژن‌های توموری مختلف آنتی‌بادی تولید می‌کنند. برای نمونه، بیماران مبتلا به لنفوم‌های وابسته به EBV، آنتی‌بادی‌هایی دارند که بر ضد آنتی‌ژن‌های EBV که در سطح سلول‌های تومور بارز شده‌اند، تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، سلول‌های توموری را با فعال کردن کمپلمان و یا به روش سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) از طریق ماکروفاژها و یا سلول‌های NK دارای گیرنده Fc، تخریب می‌کند. با وجود این‌که در مورد قابلیت آنتی‌بادی‌ها در از بین بردن تومورها در محیط آزمایشگاهی بررسی‌های بسیاری انجام شده است، اما نتایج نشان می‌دهد که ایمنی هومورال کارایی اندکی برای از بین بردن تومورها دارد. تعدادی از آنتی‌بادی‌های کارآمد در درمان تومورها که به‌صورت غیرفعال به بیمار تجویز می‌شوند به احتمال زیاد با فرآیند ADCC عمل می‌کنند که در ادامه تشریح خواهند شد.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، انواع سلول‌های توموری، به‌ویژه سلول‌هایی را که میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I غشای آن‌ها کاهش یافته است ولی لیگاندهای گیرنده‌های فعال‌کننده سلول‌های NK را بروز می‌دهند، را از بین می‌برند. در محیط in vitro سلول‌های NK توانایی تخریب سلول‌های آلوده به ویروس و هم‌چنین سلول‌های توموری رده‌های خاص سلولی نظیر تومورهای رده خون‌ساز را دارند. این سلول‌ها به فقدان مولکول‌های MHC کلاس I نیز حساس می‌باشند، زیرا شناسایی این مولکول‌ها پیام‌های مهارکننده‌ای به درون سلول NK انتقال می‌دهند (بازگشت به شکل ۸–۴). در ادامه بحث بیان می‌گردد که در برخی از تومورهای بروز مولکول‌های MHC کلاس I کاهش می‌یابد. پیامد این امر گریز سلول‌های تومور از تخریب لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) می‌باشد. این کاهش مولکول‌های MHC کلاس I موجب می‌شود که سلول‌های توموری به اهداف مناسبی برای سلول‌های NK تبدیل شوند. برخی از تومورها MIC-A، MIC-B و ULB را بارز می‌کنند که لیگاندی برای گیرنده فعال‌کننده NKG2D بر سطح سلول‌های NK می‌باشند. افزون بر این، سلول‌های پوشیده از مولکول‌های IgG نیز هدف‌های مناسبی برای سلول‌های NK خواهند بود، زیرا سلول‌های NK دارای گیرنده نوع سه Fc زنجیره گاما (FcγRIII یا CD16) می‌باشند. ویژگی ضدتوموری سلول‌های NK در حضور سایتوکاین‌ها به‌خصوص اینترفرون گاما (IFN-γ)، اینترلوکین ۱۵ (IL-15) و اینترلوکین ۱۲ (IL-12) افزایش می‌یابد، زیرا قابلیت ضدتوموری این سایتوکاین‌ها موجب تحریک فعالیت سلول‌های NK می‌شوند. سلول‌های NK فعال‌شده با IL-2 که سلول‌های کشنده فعال‌شده با لنفوکاین (LAK)[1] نام دارند، با کشت سلول‌های خون محیطی با لنفوسیت‌های ارتشاحی در تومور (TILs) در مجاورت مقادیر زیادی از IL-2 تهیه می‌شوند. کاربرد سلول‌های LAK در ایمنی‌درمانی انتخابی برای تومورها در ادامه گفته می‌شود.

1. Lymphokine activated killer cells

اهمیت سلول‌های NK در ایمنی حفاظتی بر ضد تومورها در بدن به‌طور کامل روشن نشده است. تومورهای خودبه‌خودی در موش‌های فاقد سلول‌های T شایع‌تر نیست، زیرا تعداد مناسب سلول‌های T شایع‌تر نیست، زیرا تعداد مناسب سلول‌های NK آن‌ها در مراقبت ایمنی بر ضد گسترش تومورها نقش مهمی ایفا می‌کنند. تعداد اندکی بیمار شناسایی شده‌اند که به‌علت نقایص سلول‌های NK در آن‌ها احتمال لنفوم‌های وابسته به EBV افزایش یافته است.

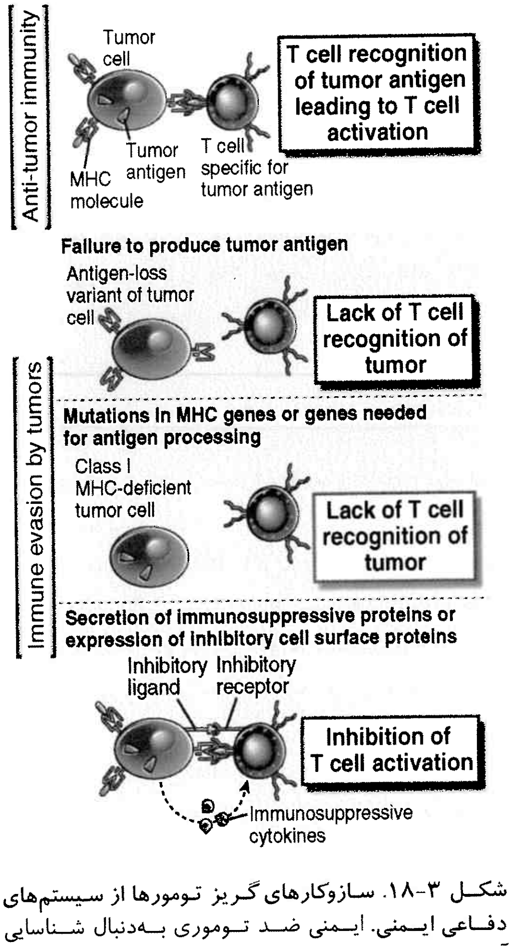
ماکروفاژها

ماکروفاژها بسته به حالت فعال‌شدن‌شان توانایی مهار یا تقویت رشد و پخش شدن سرطان‌ها را دارند. همان‌طور که در فصل دهم تشریح شده فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژهای MI می‌تواند بسیاری از سلول‌های توموری را از بین ببرد. چگونگی فعال‌شدن ماکروفاژها به‌دنبال شناسایی سلول‌های تومور، به‌طور کامل شناخته نشده است. سازوکارهای احتمالی شامل شناسایی الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMP) سلول‌های توموری در حال مرگ با TLRهای ماکروفاژها و نیز فعال‌شدن ماکروفاژها با ساخته IFN-γ ساخته شده از سلول‌های T اختصاصی تومور می‌باشد. ماکروفاژهای M1 سازوکارهای متعددی برای نابودی سلول‌های توموری دارند، که شاید مشابه سازوکارهای تخریب ارگانیسم‌های عفونی با این سلول‌ها باشند. از میان این مواد، تولید اکسید نیتریک (NO) از همه بارزتر می‌باشد که نشان داده شده است در شرایط in vitro و مدل‌های موشی در شرایط in vivo تومورها را از بین می‌برد.

مدارکی در دست است که برخی ماکروفاژها در تومورها وجود ندارد و در پیشرفت تومور نقش دارند. این ماکروفاژها فنوتایپ M_2 دارند. این سلول‌ها عامل رشد اندوتلیال رگ (VEGF)، TGF-β و دیگر عوامل محلول که موجب تقویت رگ‌زایی تومور می‌شوند را تولید می‌کنند. نقش این سلول‌ها و دیگر اجزا پاسخ میزبان در افزایش رشد تومور در انتهای این فصل شرح داده خواهد شد.

گریز تومورها از پاسخ‌های ایمنی

بسیاری از تومورها سازوکارهایی دارند که آن‌ها را قادر به گریز بر ضد پاسخ‌های دفاعی میزبان می‌سازد. این سازوکارها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد، سازوکارهایی که به‌طور ذاتی مربوط به سلول‌های توموری است و دیگری سازکارهایی که با میانجی‌گری سایر سلول‌ها اعمال می‌شود (شکل ۳-۱۸). یکی از زمینه‌های اصلی پژوهش در ایمنی‌شناسی تومور، شناخت شیوه‌های گریز تومور از تخریب با سیستم ایمنی می‌باشد؛ با این امید که بتوان با مداخله در آن‌ها، ایمنی‌زایی تومورها و شدت پاسخ‌های میزبان را تقویت نمود.



شکل ۳-۱۸. سازوکارهای گریز تومورها از سیستم‌های دفاعی ایمنی. ایمنی ضد توموری به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و فعال‌شدن سلول‌های T ایجاد می‌شود. سلول‌های توموری ممکن است از طریق از دست دادن آنتی‌ژن‌ها یا مولکول‌های MHC یا تولید لیگاندهایی برای گیرنده‌های مهاری سلول T و یا تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌گر ایمنی، از دسترس پاسخ‌های ایمنی بگریزند.

فرار از چنگ ایمنی با کاهش بروز آنتی‌ژن

پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های توموری سهم عمده‌ای در فشارهای گزینشی که پیامد آن‌ها بقا و رشد افسار گسیخته انواع سلول‌های توموری با ایمنی‌زایی کاهش یافته می‌باشد، داشته‌اند. این فرآیند ویرایش ایمنی تومور نامیده شده است. برای نمونه هنگامی که در موش‌های دچار نقص ایمنی و نیز صلاحیت‌دار ایمنی با مواد سرطان‌زا، تومورها را القا کنند و سپس تومورها را به موش‌های صلاحیت‌دار ایمنی جدیدی پیوند بزنند؛ آن تومورهایی که از موش‌های دچار نقص ایمنی گرفته شده باشند نسبت به آن تومورهایی که از موش‌های صلاحیت‌دارا یمنی گرفته شده باشند، با فراوانی بیش‌تری توسط سیستم ایمنی حیوان گیرنده پیوند، رد می‌شوند (شکل ۴-۱۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تومورهای رشد یافته در یک سیستم ایمنی با زمینه طبیعی، به مرور زمان کمتر ایمونوژن می‌شوند. این بدان معنا است که با فشار گزینشی، انواعی از سلول‌ها با ایمنی‌زایی کمتر ایجاد می‌شوند. با در نظر گرفتن میزان تقسیم میتوزی بالا و ناپایداری ژنتیکی سلول‌های توموری، جهش‌ها یا حذف‌ها در ژن‌های رمزکننده آنتی‌ژن‌های توموری، شایع می‌باشند. اگر این آنتی‌ژن‌ها برای رشد تومورها و حفظ فنوتایپ تغییر یافته آن‌ها مورد نیاز نباشد، سلول‌های توموری فاقد آنتی‌ژن مزبور (آنتی‌ژن منفی) در برخورد با سیستم ایمنی میزبان، توانایی بیش‌تری برای رشد خواهند داشت. بنابراین، تصور می‌شود که ویرایش ایمنی تومور، برای فرار از مراقبت ایمنی میزبان، ضرورتی جداناپذیر است.

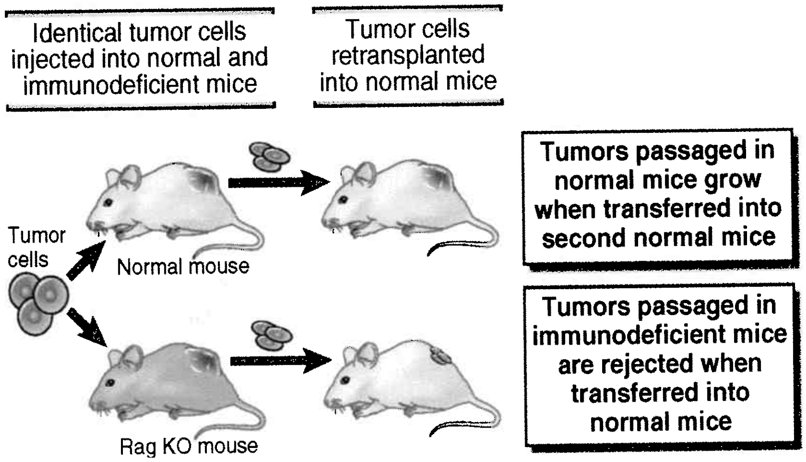
افزون بر کاهش آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور، ممکن است بروز مولکول‌های MHC I، در سطح سلول‌های توموری کاهش بیابد (فروتنظیمی)، بنابراین CTL‌ها قادر به شناسایی آن‌ها نمی‌باشند. تومورهای گوناگونی کاهش بروز MHC I، بتا دو میکروگلوبولین (β2MG) یا اجزا ماشین پردازش آنتی‌ژن شامل TAP و برخی زیرواحدها پروتئازوم را از خود نشان می‌دهند. احتمال می‌رود این سازوکارها از سازگاری‌های تومورها باشند که در پاسخ به فشارهای گزینشی سیستم ایمنی میزبان به‌وجود آمده‌اند و ممکن است به سلول‌های توموری اجازه گریز از پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T را بدهند. اگرچه، هیچ ارتباط روشنی بین سطح بروز MHC بر روی پهنه گسترده‌ای از سلول‌های توموری تجربی یا انسانی با رشد in vivo این سلول‌ها دیده نشده است.

مهار فعال پاسخ‌های ایمنی

تومورها ممکن است سازوکارهای مهاری خاصی را به‌کار گیرند که پاسخ‌های ایمنی میزبان را سرکوب کنند. مدارک آزمایشگاهی و بالینی محکمی در دست است که نشان می‌دهد پاسخ‌های سلول T به بعضی تومورها با به‌کارگیری CTLA-4 یا PD-1 که دو نمونه از بهترین جنبه‌های مهاری شناخته شده در سلول‌های T می‌باشند، مهار می‌گردند (بازگشت به فصل ۱۵). دلیل احتمالی برای نقش CTLA-4 آن است که آنتی‌ژن‌های توموری در غیاب ایمنی ذاتی نیرومند، توسط APC‌ها عرضه می‌گردند و بنابراین مقادیر اندکی از کمک محرک B7 را بیان می‌کنند. این مقادیر کم B7 برای چربیدن گیرنده با میل پیوندی بالای CTLA-4 کافی است. PD-L1، یک پروتئین از خانواده B7 و یک لیگاند برای گیرنده مهاری PD-1 سطح سلول T می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۵). PD-L1 در سطح بسیاری از تومورهای انسانی بروز می‌یابد و مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که پاسخ‌های ضد توموری سلول‌های T با بروز PD-L1 ضعیف می‌گردند. PD-L1 موجود در سطح APC‌ها نیز ممکن است در مهار فعال‌شدن سلول‌های T اختصاص تومور دخالت کنند. هم‌چنان‌که در ادامه بحث می‌شود، مهار CTLA-4 و مسیر PD-L1/PD-1، امروزه در بالین برای افزایش ایمنی به تومور به‌کار می‌روند.

فرآورده‌های ترشحی سلول‌های توموری، ممکن است پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را مهار کنند. یک نمونه از فرآورده‌های سرکوب‌کننده تومور TGF-β می‌باشد که به مقادیر فراوان از بسیاری از تومورها ترشح می‌شود و تکثیر و کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۱۵).

سلول‌های T تنظیمی ممکن است پاسخ‌های سلول T به تومورها را سرکوب کنند. مدارک موجود از مدل‌های موشی و بیماران سرطانی نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های T تنظیمی در افراد مبتلا به تومور، افزایش یافته



شکل ۴-۱۸. ویرایش ایمنی تومور. این آزمایش نشان می‌دهد که سلول‌های توموری در حال رشد تحت فشارهای گزینشی سیستم ایمنی طبیعی، چنان ویرایش می‌شوند تا به سلول‌های توموری کارایی تبدیل شوند که بتوانند از سیستم ایمنی بگریزند. این سلول‌ها پس از انتقال به میزبان ثانویه، زنده خواهند ماند. در مقابل، تومورهای برداشت شده از یک موش Rag KO، بدون سیستم ایمنی تطبیقی، همان فشارهای گزینشی را تجربه خواهند کرد، ایمونوژن باقی‌مانده و پس از انتقال به یک موش طبیعی، رد خواهند شد.

است و این سلول‌ها را می‌توان در ارتشاحات تومورهای خاصی یافت نمود. تخلیه سلول‌های T تنظیمی در موش‌های مبتلا به تومور، ایمنی ضد تومور را افزایش داده و در نتیجه رشد تومور را کاهش می‌دهد.

ممکن است ماکروفاژهای همراه تومور، رشد و تهاجم تومور را با تغییر در ریز محیط (microenvironment) و نیز با سرکوب پاسخ‌های سلول T، تقویت کنند. این ماکروفاژها فنوتایپ M2 دارند که پیش‌تر به‌طور مختصر بحث شد و آن‌ها میانجی‌هایی را مانند IL-10 و پروستاگلندین E2 (PGE2) را ترشح می‌کنند که فعال‌شدن سلول T و کارکردهای اجرایی آن را دچار اختلال می‌کند. برعکس، ماکروفاژهای همراه تومور هم‌چنین عوامل دیگری ترشح می‌کنند که رگ‌زایی (آنژیوژنز) را تقویت می‌کنند، TGF-β و VEGF که ممکن است رشد تومور را افزایش دهد.

سلول‌های سرکوب‌کننده مشتق از میلوئید (MDSC ها)، سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی نابالغی هستند که از مغز استخوان فراخوانده شده و در بافت‌های لنفوئید، یا تومور حیوانات مبتلا به تومور یا بیماران سرطانی تجمع کرده و پاسخ‌های ضد توموری ایمنی ذاتی و سلول‌های T را مهار می‌کنند. MDSC ها گروه هتروژنی از انواع سلولی شامل سلول‌های دندریتیک، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌باشند. آن‌ها تعدادی از شناساگرهای سطحی عمومی را بارز می‌کنند که شامل Ly6C یا Ly6G و CD11b در موش‌ها و CD33، CD11b و CD15 در انسان‌ها می‌باشد. فراخوانی سلول‌های MDSC از مغز استخوان به گره‌های لنفاوی و دیگر بافت‌ها در نتیجه تولید میانجی‌های پیش‌التهابی مختلف از سلول‌های توموری القا می‌شود. این میانجی‌ها که شامل پروستاگلاندین E2، IL-6، VEGF و قطعه C5α کمپلمان می‌باشند. اختصاصی تومور نیستند و در حقیقت سلول‌های MDSC در نواحی دارای التهاب مزمن غیروابسته به تومور تجمع می‌یابند. سلول‌های MDSC با تولید IL-10 که فعالیت‌های التهابی مختلف ماکروفاژها را مهار می‌کند موجب سرکوب پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. سلول‌های MDSC با سازوکارهای گوناگونی پاسخ سلول‌های T را مهار می‌کنند، آن‌ها رادیکال‌های آزاد، مانند پروکسی نیتریت تولید می‌کنند که فعال‌شدن سلول T را مهار می‌کنند و هم‌چنین آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳ دی اکسیژناز (IDO) می‌سازند که تریپتوفان مورد نیاز برای

تکثیر سلول T را می‌شکنند (کاتابولیزه می‌کند). سلول‌های MDSC به‌طور غیرمستقیم با القای لنفوسیت‌های T تنظیمی (Treg) و انحراف تمایز سلول‌های T کمکی به‌طرف سلول‌های T_H2 پاسخ‌های ضد توموری سلول T را مختل می‌کند.

ایمنی‌درمانی برای تومورها[1]

ایمنی‌شناسان و متخصصین سرطان برای سال‌ها است که به پتانسیل رویکردهای ایمونولوژیک در درمان بیماران سرطانی امید بسیاری دارند. دلیل اصلی علاقه ایمنی‌شناسان به درمان ایمونولوژیک این است که روش‌های رایج درمان سرطان‌ها براساس آن داروهایی است که سبب کشته‌شدن سلول‌های در حال تقسیم و یا موجب مهار تقسیم سلول‌ها می‌شوند و این اثر را هم بر سلول‌های سرطانی و هم بر سلول‌های طبیعی در حال تقسیم فرد بیمار اعمال می‌کنند. در نتیجه در هنگام درمان، تعداد زیادی از بیماران سرطانی دچار مرگ‌ومیر می‌شوند. در حالی‌که در پاسخ‌های ایمنی ایجادشده در مقابل تومورها چون پاسخ به‌طور اختصاصی بر ضد آنتی‌ژن‌های توموری ایجاد می‌شود، سلول‌های طبیعی آسیب نمی‌بینند. بنابراین به نظر می‌رسد که ایمنی درمانی پتانسیل اختصاصی‌ترین روش در درمان تومور را دارا باشد. افزایش دانش ما در مورد سیستم ایمنی و آنتی‌ژن‌های توموری موجب گردیده که شیوه‌های جدید بسیاری برای درمان سرطان‌ها پیشنهاد شود. در ایمنی درمانی تومورها در واقع هدف این است که با پاسخ ایمنی میزبان در مقابل تومور به‌طور فعال تقویت شود (ایمنی فعال) و یا این‌که با تزریق آنتی‌بادی و سلول‌های T اختصاصی تومور (نوعی ایمنی غیرفعال) ایجاد گردد. در این بخش در مورد روش‌های ایمنی‌درمانی که در گذشته مرسوم بوده و یا به‌تازگی ابداع شده‌اند، بحث می‌گردد.

تحریک پاسخ‌های ایمنی فعال میزبان به تومورها

نخستین تلاش‌ها برای تقویت ایمنی ضد تومور بر پایه تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی صورت گرفت. اما به تازگی واکسن‌هایی شامل سلول‌های توموری کشته شده، آنتی‌ن‌های توموری یا سلول‌های دندریتیک نکوبه شده با آنتی‌ژن‌های توموری برای بیماران تجویز شده است و شیوه‌های تقویت پاسخ‌های ایمنی بر ضد تومورها رو به رشد می‌باشد.

واکسیناسیون با آنتی‌ژن‌های توموری

ایمن‌سازی افراد مبتلا به تومور با آنتی‌ژن‌های آن تومور موجب تقویت پاسخ‌های ایمنی بر ضد تومور خواهد شد. شناسایی پپتیدهایی که لنفوسیت‌های T سلول‌کش اختصاصی تومور، آن‌ها را شناسایی می‌کنند و نیز توانایی همسانه‌سازی (کلون کردن) ژن‌هایی که آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور قابل شناسایی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش را رمز می‌کنند، تعداد زیادی نامزد برای طراحی واکسن فراهم کرد (جدول ۲-۱۸). برای آنتی‌ژن‌هایی که در تومورهای جداگانه، منحصر به فرد می‌باشند، مانند آنتی‌ژن‌هایی که جهش‌های نقطه‌ای تصادفی در ژن‌های سلولی رخ می‌دهند، رویکردهایی برای ساخت واکسن‌های اختصاصی شده، در دست اقدام است. یکی از این رویکردها که موفقیت به نسبت خوبی داشته است، استفاده از پپتیدهای بلند ایمونوژن می‌باشد که دارای تغییرات آمینواسیدی منفرد و مطابق با جهش‌های توموری می‌باشد که در کنار همیارهای گزینش شده تجویز می‌شوند.

شیوه‌های واکسیناسیون توموری از همیارها و روش‌های تحویل گوناگونی، بهره می‌برند.

- مولکول‌های پیش‌التهابی برای افزایش تعداد سلول‌های دندریتیک فعال‌شده در جایگاه واکسیناسیون به‌کار می‌روند. این همیارها شامل لیگاندهای TLR مانند dsRNA، CPG DNA، BCG و سایتوکاین‌هایی مانند GM-CSF و IL-12 می‌باشند.
- آنتی‌ژن‌های توموری را می‌توان به شکل واکسن‌های سلول دندریتیک تحویل داد. در این رویکرد، سلول‌های دندریتیک بیماران تخلیص شده، با آنتی‌ژن‌های توموری انکوبه می‌گردد و سپس به بیماران تزریق مجدد می‌گردد. یک واکسن با پایه سلولی امروزه برای درمان سرطان پروستات مورد تأیید قرار گرفته است. این واکسن از لکوسیت‌های خون محیطی

1. Immunotherapy for tumors

جدول ۲-۱۸ واکسن‌های توموری

انواع آنتی‌ژن	نمونه‌ها	ویژگی‌ها
فرآورده ژنی جهش یافته	(برای CLL) FNDC3B و NeoVax	اپی‌توپ‌های ساخته شده از جهش‌های تومور پیکیری (سوماتیک) که در سلول‌های طبیعی حضور ندارند
بیان افزایش یافته اما پروتئین‌های سلولی غیر جهش یافته	تیروزیناز (ملانوما) و Gp100	پروتئین‌های طبیعی که به‌طور ترجیحی بیان آن‌ها در تومورها افزایش یافته است
آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه‌ای	NY-ESO1	پروتئین‌های طبیعی که به‌طور ترجیحی بیان آن‌ها در تومورها افزایش یافته است
سلول‌های توموری کامل غیرفعال‌شده/ لیزات سلولی تومور	Canavaxin و GVAX	مخلوط پیچیده‌ای از آنتی‌ژن‌های ساخته شده از سلول‌های توموری کامل خودی (اتولوگ) یا رده‌های سلولی سرطان انسانی
آنتی‌ژن‌های همراه با HSP	HSPPC-96	پروتئین‌هایی که به اشتباه چین خورده باشند، به HSPها متصل می‌شوند و به مقصد پروتازوم جهت تجزیه، حمل می‌شوند
تومور in situ	OncoVAX	آلوده ساختن سلول‌های توموری in situ با یک ویروس انکولایتیک که می‌تواند یک واکنش ایمنی را آغاز کند. این واکنش به‌صورت سیستمیک گسترش می‌یابد

CLL: لوسمی لنفوسیتی مزمن، HSP: پروتئین شوک حرارتی

بیماران که غنی از سلول‌های دندریتیک می‌باشد تهیه شده است که در معرض یک پروتئین ادغامی شامل عامل محرک کلوی ماکروفاژ ـ گرانولوسیت (GM-CSF) و آنتی‌ژن همراه تومور اسید فسفاتاز پروستاتی قرار می‌گیرند. GM-CSF بلوغ سلول‌های دندریتیک را تقویت می‌کند که آنتی‌ژن‌های توموری را عرضه کرده و در نتیجه پاسخ‌های سلول T ضد توموری را تحریک می‌کنند.

- رویکرد دیگر بهره‌گیری از واکسن‌های DNA و ناقلین (وکتور) رمزکننده آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشد. بعضی از این‌ها یا در حال اجرا می‌باشند و یا در حال برنامه‌ریزی برای کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند. واکسن‌های با پایه سلولی و واکسن‌های DNA ممکن است بهترین راه برای القا پاسخ‌های CTLها باشند زیرا آنتی‌ژن‌های رمزشده در سیتوپلاسم سلول‌هایی مانند، سلول‌های دندریتیک ساخته می‌شوند که این آنتی‌ژن‌ها را برداشت می‌کنند (یعنی پلاسمیدها یا ناقلین) و پپتیدها به مسیر MHC کلاس I وارد شده و عرضه می‌گردند.

در کل، نتایج کارآزمایی‌ها یا بسیاری از انواع واکسن‌های توموری تابه‌حال متناقض بوده است و احتمال دارد این حقیقت را بازتاب دهد که یکی از نشانه‌های بارز سرطان گریز از چنگ ایمنی میزبان باشد. تومورها اغلب این کار را با مهار پاسخ‌های ایمنی انجام می‌دهند. بیش‌تر واکسن‌های توموری، واکسن‌های درمانی هستند و باید آن‌ها را پس از برخورد میزبان با تومور (برخلاف واکسن‌های پیشگیری‌کننده برای عفونت‌ها) تجویز کرده و به منظور کارآمدی بیش‌تر، این‌گونه واکسن‌ها باید بر تنظیم ایمنی که سرطان‌ها برای خود به‌وجود آورده‌اند، چیره شوند.

گسترش تومورهای ناشی از ویروس‌ها را با واکسن‌های پیشگیری‌کننده آنتی‌ژن‌های ویروسی یا ویروس‌های زنده ضعیف شده، می‌توان کاهش داد. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، واکسن‌های تازه‌ساز HPV در کاهش بروز ضایعات پیش بدخیمی‌دهنده ناشی از HPV در سرطان گردن رحم، کارآمد بوده‌اند. این رویکرد در کاهش بروز تومورهای بدخیم خونی ناشی از ویروس لوسمی پرندگان که در گربه‌ها رخ می‌دهد و نیز پیشگیری از بیماری مارک (Marek) که

یک لنفومای ناشی از هرپس ویروس در جوجه‌ها می‌باشد، به شدت موفقیت‌آمیز بوده است.

متوقف کردن مسیرهای مهاری برای تقویت پاسخ ایمنی به تومور

با متوقف ساختن مولکول‌های مهاری سلول T، یکی از نـویدبخش‌ترین روش‌هـا بـر روی کـارآمـد کـه پاسخ‌های ایمنی بیماری به تومورهایشان را بـه‌طور کارآمدی تقویت می‌کند. این رویکرد بر پایه ایده‌ای بـنا گردید که سلول‌های توموری مسیرهای طبیعی گوناگونی را برای تنظیم ایمنی یا تحمل به خدمت گرفته‌اند که مـوجب گریز آن‌ها از پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌گردد (پیش‌تر گفته شد). از آنجا که این مهارکننده‌ها نقاط وارسی سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهند، بنابراین اغلب به رویکـرد تـحریک پاسخ‌های ایمنی بـا حـذف عـوامـل مـهاری توقف نقطه وارسی[1] مـی‌گویند. یک آنـتی‌بادی اخـتصاصی بـرای CTLA-4 (گیرنده مهاری سطح سلول‌های T که برای B7 می‌باشد)، برای درمان ملانومای پیشرفته مهر تأیـید گـرفته است و در کاهش رشد تومور در بسیاری از بیماران کارآمد می‌باشد. ممکن است این آنتی‌بادی نه تنها در مهار فعالیت CTLA-4 نقش داشته باشد بلکه شاید با کاهش سلول‌های Treg که مقادیر بالایی از CTLA-4 را بروز مـی‌دهند، نـیز کارآمد باشد. هم‌چنان‌که پیش‌تر گـفته شـد، مـمکن است پاسخ‌های سلول T بر ضد تومورها با مسیر PD-L1/PD-1 نیز مهار گردند (شکل ۵–۱۸).

مـهار PD-1 یـا لیگـاند آن بـا آنـتی‌بادی، در تـقویت خاصیت کشندگی سـلول‌های T بـرای تـومورهای مـوشی کارآمد می‌باشد و چندین کارآزمایی بالینی در انسان نشـان داده است که مهار PD-1 یا PD-L1 می‌تواند رشد تومور را محدود کرده و درد و رنج بیماران با سرطان‌های پیش‌رفته را کاهش دهد. کارآزمایی‌های بالینی بـه مـنظور مـهار هـر دو گیرنده CTLA-4 و PD-1 بسیار کارآمد بوده‌انـد. عـوارض شـایع ایـن درمـان‌ها خـودایـمنی و واکـنش‌های التـهابی می‌باشند که به علت نـقش روشـن CTLA-4 و PD-1 در حفظ تحمل به خود و تـنظیم پـاسخ‌های سـلول T، قـابل پیش‌بینی مـی‌باشد امـا از سـوی دیگـر ایـن واکـنش‌ها بـا درمان‌های ضد التهابی مـانند کـورتیکواسـتروئیدها، قـابل کنترل می‌باشند. عوامـلی کـه سـرکوب ایـمنی را مـتوقف می‌سازند و بـنابرایـن پـاسخ‌های ضـد تـوموری را تـقویت می‌کنند، ممکن است کارآمـدترین تـرکیب بـا واکسـن‌های تـوموری را شکـل دهـند و یـا در کـنار دیگـر داروهـا کـه مسیرهای مولکولی دخـیل در رشـد تـومور را هـدف قـرار می‌دهند به‌کار روند.

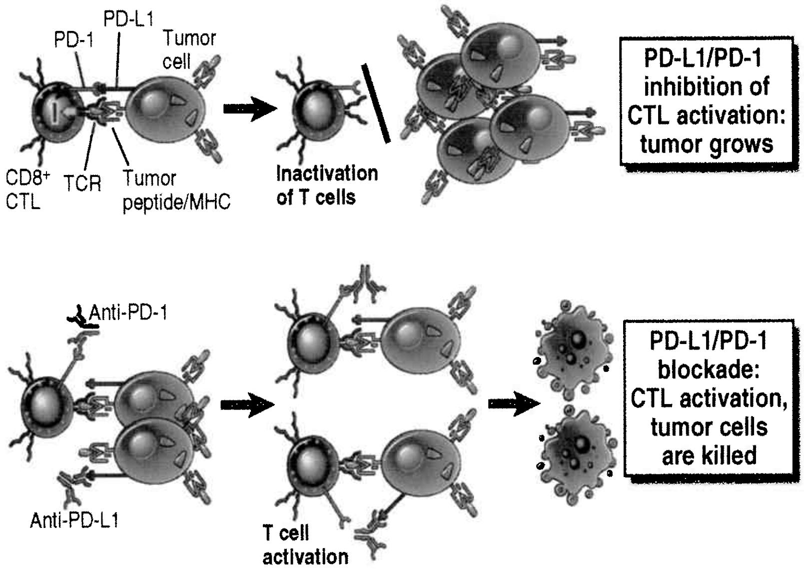
تقویت ایمنی میزبان در برابر تومورها به کمک سایتوکاین‌ها

از لحاظ تئوری ایمنی بـا مـیانجی‌گری سـلول‌ها را می‌توان با درمان افراد یا سایتوکاین‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های T و NK را تحریک می‌کنند، افزایش داد. یک رویکرد مهم در تقویت پاسخ‌های ایمنی میزبان به تـومورها، فـراهـم آوردن سـایتوکاین‌ها بـه‌طور مـصنوعی می‌باشد که می‌توانـد فـعال‌شدن سـالول‌های دنـدریتیک و سلول‌های T اختصاصی تومور، به‌ویژه CTLهای $CD8^+$ را افـزایش دهـند. بسـیاری از سـایتوکاین‌ها پـتانسیل القـا پاسخ‌های التهابی غیراختصاصی را نیز دارنـد کـه خـود بـه تـنهایی ممکن است فعالیت ضد توموری داشته باشند.

بزرگترین تجربه بالینی بـا دوز بـالای IL-2 بـه‌صورت درون رگی (IV) به‌دست آمده است که در نزدیک به ۱۰٪ بیماران با ملانومای پیش‌رفته و کارسینومای سلول کـلیوی پاسخ‌های کاهنده توموری قابل اندازه‌گیری و کارآمدی را القا نموده است و در حال حاضر یک درمان تأیید شده برای این سـرطان‌ها مـی‌باشد. اگـرچـه اسـتفاده از دوز بـالای IL-2 محدود می‌باشد، زیرا تولید مـقادیر سـمی سـایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF و IFN-γ را تحریک می‌کند که بـر روی سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها و دیگر سلول‌ها اثر کرده و در نهایت به یک سندرم نشت عروقی بسیار خطرناک منجر می‌گردد.

IFN-α برای درمـان مـلانومای بـدخیم در تـرکیب بـا شیمی‌درمانی و نیز تومورهای کارسینوئید مورد تأیید واقع شده است. هم‌چنین بـرای درمـان لـنفوم‌ها و لوسـمی‌های خاص به‌کار می‌رود. سازوکار اثـر ضـدنئوپلاسمی IFN-α احتمال دارد ناشی از مهار تکثیر سلول تـوموری؛ افـزایش

1. Checkpoint blockade



شکل ۵-۱۸. متوقف کردن مهارکننده سلول T. بیماران مبتلا به تومور، اغلب دچار پاسخ‌های ناکارآمد سلول‌های T به تومورهایشان هستند، زیرا دچار فراتنظیمی گیرنده‌های مهاری مانند PD-1 در سطح سلول‌های T اختصاصی تومور و از سوی دیگر بروز لیگاند PD-L1 در سطح سلول‌های توموری می‌باشند. کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از آنتی‌بادی مهارکننده PD-1 و PD-L1 نشان داده‌اند که این روش در درمان چندین نوع تومور پیش‌رفته، کارآمد می‌باشد. شیوه‌ای مشابه با استفاده از آنتی‌بادی ضد CTLA-4 برای درمان ملانوماها مهر تأیید گرفته که ممکن است با متوقف ساختن CTLA-4 در سطح سلول‌های T اجرایی یا Treg نقش خود را انجام دهد.

فعالیت سلول‌کشی سلول‌های NK و افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های توموری باشد که آن‌ها را برای کشته شدن با CTLها، مستعدتر می‌سازد. دیگر ساتوکاین‌ها مانند TNF و IFN-γ از مجموعه عوامل کارآمد ضد توموری می‌باشند که در مدل‌های حیوانی به‌کار می‌روند اما استفاده از آن‌ها در بیماران به‌علت آثار جانبی سمی محدود می‌باشد. عوامل رشد خونساز مانند GM-CSF و G-CSF در پروتکل‌های درمانی سرطان‌ها به منظور کوتاه‌تر کردن دوره نوتروپنی (کاهش نوتروفیل‌ها) و ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌ها) پس از شیمی‌درمانی یا پیوند مغز استخوان خودی (اتولوگ) به‌کار می‌روند.

تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی با تجویز موضعی مواد التهابی و یا با درمان سیستمیک فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها می‌توان پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را تحریک نمود.

تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی بیماران سرطانی با تزریق مواد التهابی مانند باسیل کالمت و گرین (BCG) در جایگاه رشد تومور، سال‌هاست که مورد استفاده قرار می‌گیرند. مایکوباکتریوم‌های BCG، ماکروفاژها را فعال می‌کنند و فعالیت ضدتوموری ماکروفاژها برای تخریب تومورها را تقویت می‌کنند. افزون بر این، BCG در نقش همیار نیز عمل می‌کند و پاسخ ضدتوموری سلول‌های T را بر می‌انگیزد. در حال حاضر از BCG درون وزیکولی برای درمان سرطان مثانه استفاده می‌شود. درمان با استفاده از سایتوکاین‌ها که پیش‌تر بحث شد روش دیگر غیراختصاصی برای افزایش پاسخ‌های ایمنی می‌باشد.

ایمنی درمانی غیرفعال تومورها با سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها

ایمنی‌درمانی غیرفعال از طریق انتقال عوامل اجرایی سیستم ایمنی مانند سلول‌های T اختصاصی تومور و آنتی‌بادی‌ها به بیماران صورت می‌گیرد. ایمنی غیرفعال ضدتوموری به‌سرعت ایجاد می‌شود اما منجر به ایمنی طولانی‌مدت، نمی‌گردد. در حال حاضر تعدادی از آنتی‌بادی‌های ضدتومور برای درمان سرطان‌های خاصی تأیید شده‌اند. چندین رویکرد دیگر برای ایمنی درمانی غیرفعال وجود دارد، اما موفقیت آن‌ها متفاوت می‌باشد.

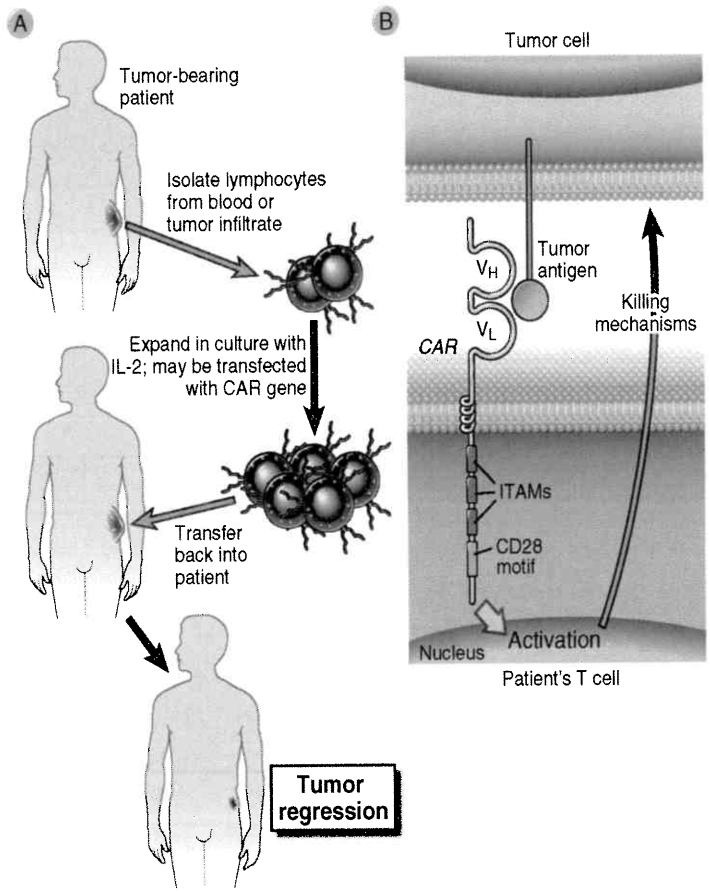
درمان با انتقال انتخابی سلول

ایمنی‌درمانی سلولی با انتقال انتخابی عبارت است از انتقال سلول‌های ایمنی کشت داده شده که خاصیت ضدتوموری دارند، به یک میزبان مبتلا به تومور. سلول‌های ایمنی از خون یا بافت توپر (solid) بیمار سرطانی گرفته می‌شوند و سپس به شیوه‌های گوناگون تیمار می‌شوند تا تعداد و فعالیت ضدتوموری آن‌ها پیش از بازگرداندن آن‌ها به بیمار، افزایش یابد (شکل ۶A-۱۸).

انتقال انتخابی با استفاده از سلول‌های T بروزدهنده گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمر[1] (CAR ها) در بعضی بدخیمی‌های خونی موفقیت چشمگیری داشته است و این رویکرد برای دیگر تومورها در حال سپری کردن کارآزمایی است. CARها گیرنده‌هایی می‌باشند که از لحاظ ژنتیکی دچار مهندسی شده‌اند و دارای جایگاه‌های متصل‌شونده اختصاصی برای آنتی‌ژن می‌باشند که با ژن‌های ناحیه متغیر (V) مولکول‌های ایمونوگلوبولین و دنباله‌های سیتوپلاسمی دارای دمین‌های پیام‌رسانی هر دو گیرنده‌های آنتی‌ژن و مولکول‌های کمک محرک، رمزدهی می‌شوند (شکل ۶B-۱۸). در پروتکل‌های موجود، سلول‌های T خون محیطی یک بیمار جدا می‌شوند، با anti-CD3 و/یا آنتی‌بادی‌های anti-CD28 تحریک می‌شوند و برای انتقال (transduction) ناقلین رمزکننده CAR گزینش می‌شوند. سپس سلول‌های T بروزدهنده CAR در شرایط in vitro تکثیر یافته و به بیمار تزریق می‌گردند. سلول‌های T تغییر شکل یافته در بیمار در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن با CAR، دچار تکثیر بیش‌تری می‌گردند. کشتن تومور با هر دو سازوکار مستقیم سمیت سلولی و میانجی‌گری سایتوکاین حاصل می‌گردد. بیماران مبتلا به بدخیمی‌های سلول B مانند لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL) به‌طور کارآمدی با سلول‌های T بروزدهنده CAR که برای CD19 اختصاصی می‌باشند (یک شاخص عمومی سلول B که در سطح سلول‌های توموری نیز بروز می‌یابد)، درمان شده‌اند. اگرچه سلول‌های B طبیعی مجاور نیز کشته می‌شوند اما بیماران می‌توانند این امر را تحمل کنند، زیرا سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با طول عمر زیاد، CD19 را بروز نمی‌دهند. بنابراین کشته نمی‌شوند و به تولید آنتی‌بادی برای ایمنی هومورال ادامه می‌دهند. مانعی که سد راه درمان سلول CAR-T برای درمان تومورها مانند کارسینوماها، شده است، شناسایی آنتی‌ژن‌های هدف می‌باشد که برای تومور به نسبت اختصاصی باشند.

دیگر پروتکل قدیمی‌تر برای ایمنی‌درمانی سلولی با انتقال انتخابی، ایجاد سلول‌های LAK می‌باشد. در این روش لکوسیت‌های خون محیطی از بیماران مبتلا به تومور با غلظت‌های بالای IL-2 مواجه می‌شوند و در نهایت دوباره به بیمار بازتزریق می‌شوند. همچنانکه پیش‌تر گفته شد، به‌طور عمده سلول‌های LAK از سلول‌های NK مشتق می‌شوند. درمان با انتقال انتخابی با سلول‌های LAK خودی (اتولوگ) در ارتباط با تجویز IL-2 در شرایط in vivo یا داروهای شیمی درمانی، نتایج تحسین‌برانگیزی را در کاهش رشد تومورهای توپر (solid) در موش‌ها به‌بار آورده است. بنابراین کارآزمایی‌های درمان با سلول LAK در انسان از دیرباز محدود به مواردی از تومورهای متاستازی بوده است و به ظر می‌رسد اثربخشی این رویکرد از بیماری به بیمار دیگر متغیر باشد. یک نوسان در نتایج این رویکرد به‌علت جداسازی TILهای جداشده از ارتشاحات التهابی موجود در درون یا اطراف تومورهای توپر است که با برداشت نمونه جراحی به‌دست آمده و این TILها با IL-2 در محیط کشت، تکثیر می‌یابند. توجیه علمی این رویکرد آن است که ممکن است TILها غنی از CTLهای اختصاصی تومور و سلول‌های NK فعال‌شده باشند. درمان

1. Chimeric antigen receptor



شکل ۶-۱۸. درمان با انتقال انتخابی سلول. لنفوسیت‌ها از خون یا ارتشاح اطراف تومور جدا می‌شوند و در محیط کشت تحت تأثیر IL-2 قرار می‌گیرند. سپس دوباره سلول‌ها را به بدن بیمار بر می‌گردانند (A). لنفوسیت‌ها ممکن است با ژن‌های گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمر (CAR)، آلوده (ترانسفکت) شوند (B). این درمان اغلب با تجویز سیستمیک IL-2 همراه می‌باشد که منجر به کاهش رشد تومور در بعضی بیماران می‌شود. در بعضی موارد ممکن است سلول‌های T بیمار در محیط ex vivo از لحاظ ژنتیکی دچار تغییراتی شود که گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمر نوترکیب را پیش از برگرداندن آن‌ها به فرد بیمار، بروز دهند. CAR ها (شکل B) متشکل از دمین‌های گیرنده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری و دمین‌های پیام‌رسانی همانند موتیف‌های ITAM و سیتوپلاسمی مولکول CD28 می‌باشند که فعال‌شدن نیرومند سلول T را تقویت می‌کنند.

با TIL، برای ملانومای متاستازی هم‌اکنون در چندین مرکز استفاده می‌گردد.

اثر پیوند بر ضد لوسمی

در بیماران لوسمی، تجویز سلول‌های T و NK همراه با سلول‌های بنیادی خون‌ساز از دهنده پیوند آلوژن، می‌تواند موجب ریشه کنی تومور گردد. اثر لوسمی بر ضد پیوند که با سلول T، میانجی‌گری می‌شود به جهت مولکول‌های MHC آلوژن موجود در سطح سلول‌های خون‌ساز گیرنده پیوند مانند سلول‌های لوسمی صورت می‌گیرد. سلول‌های NK دهنده پیوند به سلول‌های توموری پاسخ می‌دهند، چون ممکن است سلول‌های توموری

جدول ۳-۱۸ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضدتومور تأییدشده یا در حال کارآزمایی برای کاربرد بالینی		
اختصاصی بودن آنتی‌بادی	نوع آنتی‌بادی مورد استفاده	کاربرد بالینی
HER2/Neu (گیرنده EGF، انکوژن)	آنتی‌بادی موشی‌مونوکلونال انسانی‌شده	سرطان پستان (تأییدشده)
CD20 (شاخص سلول B)	آنتی‌بادی موشی‌مونوکلونال انسانی‌شده	لنفوم سلول B (تأییدشده)
CD52 (شاخص لنفوسیت)	آنتی‌بادی موشی‌مونوکلونال انسانی‌شده	لوسمی و لنفوم سلول T (تأییدشده)
CEA	آنتی‌بادی موشی‌مونوکلونال انسانی‌شده	سرطان‌های دستگاه گوارش (در حال طراحی)
CA-125 (شاخص تومور)	آنتی‌بادی‌مونوکلونال موشی	تشخیص سرطان تخمدان
گانگلوزید GD3 (آنتی‌ژن تومور)	آنتی‌بادی موشی‌مونوکلونال انسانی‌شده	ملانوما و نوروبلاستوما (آزمایش بالینی)

مقادیر کمی از مولکول‌های MHC I را بروز دهند که در شرایط عادی از فعال‌شدن سلول‌های NK جلوگیری می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). چالش مهم در استفاده از این درمان برای بهبود نتایج بالینی، به حداقل رساندن بیماری خطرناک پیوند بر ضد میزبان (GVHD) می‌باشد که ممکن است با همان سلول‌های T دهنده پیوند میانجی‌گری شود (بازگشت به فصل ۱۷).

درمان با آنتی‌بادی ضدتومور

در ایمنی‌درمانی اختصاصی بر ضدتومور می‌توان از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصای تومور استفاده کرد. کاربرد آنتی‌بادی‌ها در نقش «گلوله‌های جادویی[1]» سال‌هاست که ذهن بسیاری از محققین را به خود مشغول کرده است و امروز نیز بخش پویایی از پژوهش‌ها را در بر می‌گیرد. به‌تازگی، بیش از ۱۰۰ آنتی‌بادی مونوکلونال مختلف در پژوهش‌ها تجربی در حیوانات و یا کارآزمایی‌ها در انسان، در نقش عوامل درمانی برای سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند و شمار اندکی از آن‌ها برای مصارف بالینی مورد تأیید قرار گرفته‌اند (جدول ۳-۱۸). آنتی‌بادی‌های ضدتومور با همان سازوکارهای اجرایی ضدمیکروبی مانند اپسونیزه کردن، بیگانه‌خواری، فعال‌کردن سیستم کمپلمان و ADCC تومورها را نیز از بین می‌برند (بازگشت به فصل ۱۳). این سازوکارها همانند آنتی‌بادی ضد مولکول CD20 کار می‌کنند که تا به امروز یکی از موفقیت‌آمیزترین درمان‌های امروزی بوده است.

افزون بر این، برخی از آنتی‌بادی‌ها احتمال دارد به‌طور مستقیم مسیرهای آپوپتوز داخلی را در سلول‌های تومور فعال نماید. این سازوکار احتمالی برای استفاده از آنتی CD30 برای درمان لنفوم‌ها می‌باشد که در حال حاضر در کارآزمایی بالینی به‌سر می‌برد. یک آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی ضد فرآورده‌های انکوژنی با نام HER-2/Neu (هرسپتین[2]) که به مقدار زیاد در برخی از تومورها بروز می‌کند، در درمان سرطان پستان موفقیت‌آمز بوده است و امروزه کاربرد بالینی دارد. این آنتی‌بادی‌ها افزون بر تحریک سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی، در ایجاد پیام‌های رشد از طریق مولکول HER2/Neu نیز اختلال ایجاد می‌کنند.

از آن‌جا که آنتی‌بادی‌های ضدتوموری مورد استفاده در آزمایش‌های بالینی انسانی، به‌طور معمول آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی می‌باشند، کاربرد آن‌ها اغلب موجب ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلوبولین‌های موشی می‌شود که در نهایت موجب افزایش میزان پاکسازی آنتی‌بادی‌های ضدتوموری و یا موجب مهار اتصال این آنتی‌بادی‌ها به سلول‌ها و مولکول‌های هدف خود خواهد شد. یکی از روش‌های حل این مشکل استفاده از آنتی‌بادی‌های انسانی شده[3] است. این آنتی‌بادی‌ها را با پیوند ناحیه Fc ایمونوگلوبولین انسان به نواحی متغیر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسان به نواحی متغیر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی مختص آنتی‌ژن‌های تومور، تولید می‌کنند. یکی از مهم‌ترین مشکلات که هنگام استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدتوموری با آن مواجه می‌شوند،

1. Mgic bullt
2. Herceptin
3. Humanized Ab

ایجاد سلول‌های توموری جهش‌یافته‌ای است که آنتی‌ژن اختصاصی توموری که با آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند را بروز نمی‌دهند. یکی از راه‌های پرهیز از این مشکل، استفاده از مخلوط آنتی‌بادی‌هایی است که برای آنتی‌ژن‌های مختلفی در رده‌های تومور خاصی بروز می‌کنند و اختصاصی آن هستند.

تغییرات مختلفی برای افزایش کارایی آنتی‌بادی‌های ضدتوموری به‌کار گرفته شده است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضدتومور را می‌توان با مولکول‌های سمی، رادیوایزوتوپ‌ها و یا داروهای ضدتوموری، کونژوگه نمود. بااین عمل مواد سمی به‌طور اختصاصی به سلول‌های توموری تحویل داده می‌شوند. سمومی مانند ریسین یا سم دیفتری مهارکننده‌های قوی برای ساخت پروتئین هستند و اگر در دوزهای بسیار اندک به آنتی‌بادی‌های ضدتوموری متصل شوند، تشکیل کونژوگه‌هایی را می‌دهند که آثار سمی بسیار اختصاصی ایجاد خواهند کرد. این کونژوگه‌ها موسوم به ایمونوتوکسین می‌باشند. در این روش لازم است که سم (فاقد قسمت متصل‌شونده به سلول) به‌طور کووالان به آنتی‌بادی ضدتومور متصل شود، بدون آنکه اتصال موجب از بین رفتن ویژگی سمی و یا اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای تومور شود. سلول‌های توموری، ایمونوتوکسینی را که به‌طور سیستمیک به بدن تزریق می‌شود، اندوسیتوز کرده که سپس به جایگاه اثرگذاری خود در سلول حمل خواهد شد. برای موفق بودن این روش درمانی می‌بایست بر چندین ایراد عملی، چیره شد. اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای تومور باید به حدی باشد که به هیچ‌یک از سلول‌های غیرتوموری متصل نشود. باید مطمئن بود پیش از آنکه مولکول‌های آنتی‌بادی را سلول‌های بیگانه‌خوار دارای گیرنده Fc برداشت و پاک‌سازی کنند، مقادیر کافی از آنتی‌بادی‌های فوق به سلول‌های توموری مورد نظر خواهند رسید. احتمال دارد سموم، داروها یا رادیوایزوتوپ‌های متصل به آنتی‌بادی‌ها در اثر عبور از بافت‌های طبیعی، آثار سمی منتشر خود را بروز دهند. برای نمونه، مسموم‌سازی سلول‌های کلیدی و سندرم‌های نشست عروقی از مشکلات شایع کاربرد ایمونوتوکسین‌ها هستند. احتمال دارد که تجویز ایمونوتوکسین‌ها موجب ایجاد آنتی‌بادی بر ضد سموم یا آنتی‌بادی‌های تزریقی شود. به‌علت این مشکلات عملی کاربرد بالینی ایمونوتوکسین‌ها نتایج متغیر و موفقیت متوسطی داشته است.

به‌طور معمول رشد تومور وابسته به عوامل رشد می‌باشد که از اهداف بالقوه درمان سرطان هستند. درمان تومورهای کولورکتال با آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده عامل رشد اپیدرمی (EGF) مورد تأیید قرار گرفته است. بقای تومورها به شکل گرفتن رگ‌های خونی جدید برای تأمین اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز تومور، بستگی دارد این روند را *رگ‌زایی تومور* می‌گویند. روند رگ‌زایی تومور به عوامل رشد اختصاصی دیگر شامل عامل رشد اندوتلیال رگ (VEGF) وابسته است. انواع مهارکننده‌های این عوامل رگ‌زا می‌توانند رشد تومور را متوقف سازند. آنتی‌بادی‌های ضد VEGF اکنون همراه با عوامل شیمی‌درمانی برای درمان تومورهای متاستازدهنده، تأیید شده است، اگرچه کارآیی آن‌ها متوسط می‌باشد.

نقش ایمنی ذاتی و تطبیقی در تقویت رشد تومور

اگرچه ایمنی‌شناسی تومور بیش‌تر بر نابودی تومور با سیستم ایمنی تأکید دارد اما این موضوع روشن شده که سیستم ایمنی در رشد و پیشرفت تعدادی از تومورهای توپر دخیل است. در حقیقت، از گذشته التهاب مزمن در نقش یکی از عوامل خطر برای ایجاد تومور در بسیاری از بافت‌ها محسوب می‌شده است. مانند بیماری مری Barrett، بیماری کرون، و التهاب پروستات. برخی از سرطان‌های مرتبط با عفونت‌ها در نقش پیامد غیرمستقیم آثار سرطان‌زایی در مواقع التهاب مزمن که با ارگانیسم‌های عفونت‌زا ایجاد می‌شوند، در نظر گرفته می‌شوند. این‌ها عبارتند از: سرطان معده در اثر عفونت مزمن با هلیکوباکتر پیلوری و کارسینوم‌های هپاتوسلولار با عفونت‌های هپاتیت B و C مرتبط می‌باشند. اگرچه سازوکارهایی که التهاب مزمن می‌تواند از طریق آنها موجب تقویت در رشد تومور گردند، به‌خوبی شناخته نشده‌اند، ولی با اطلاعات به‌دست آمده از مدل‌های جوندگان چندین احتمال وجود دارد، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی در میان دیگر سلول‌های در نقش مهم‌ترین عامل تقویت‌کننده رشد تومورها به‌شمار می‌آیند. ماکروفاژهای فنوتایپ M2 همراه با تومور و دیگر

سلول‌ها به‌عنوان منبعی برای تولید VEGF و ماتریکس متالوپروتئیناز محسوب می‌شوند که به ترتیب موجب تقویت رگ‌زایی و تغییر در بافت‌های برون سلولی می‌شوند. از این‌رو این دو روند موجب شکل گرفتن تومور می‌شوند. سلول‌های ایمنی ذاتی و تغییر شکل بدخیم سلول‌ها شرکت دارند. این عمل از طریق تولید رادیکال‌های آزاد است که موجب تخریب DNA و جهش در ژن‌های سرکوب‌گر تومور و انکوژن‌ها می‌شود. برخی از یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های ایمنی ذاتی نظیر ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها عوامل محلولی را ترشح می‌کنند که موجب پیشرفت چرخه سلولی و بقای سلول‌های توموری می‌شوند. عامل رونویسی NF-κB که میانجی کلیدی پاسخ‌های ایمنی ذاتی است نقش مهمی در پیش‌برد التهاب‌های همراه با سرطان دارد.

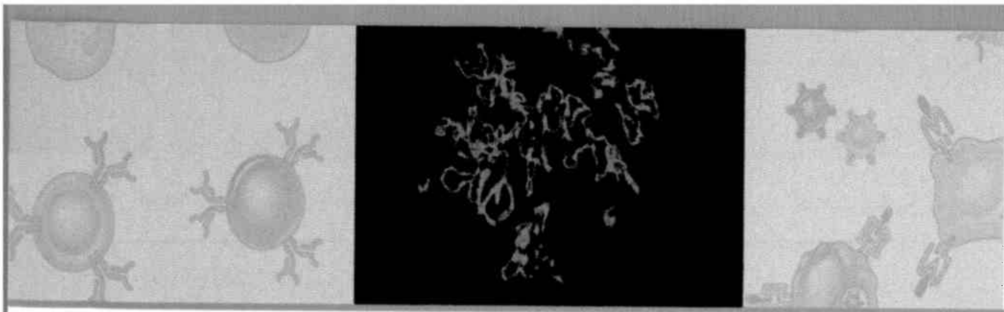
سیستم ایمنی تطبیقی نیز می‌تواند از چندین طریق فعال‌شدن ماکروفاژها با میانجی‌گری سلول‌های T در عفونت‌های میکروبی درون سلولی پایدار و هم‌چنین در طی بیماری بدخیم اولیه و حتی هنگامی که عوامل عفونی حضور ندارند. هم‌چنین شواهد تجربی نشان داده‌اند که لنفوسیت‌های B با تولید عواملی در پیشرفت تومور کارآمد می‌باشند. این عوامل به‌طور مستقیم از راه تنظیم برنامه‌های تکثیری سلول‌های توموری و هم‌چنین با فعال‌سازی مزمن سلول‌های ایمنی ذاتی که در تومورهای اولیه حضور دارند، فعالیت می‌کنند. تناقض فعالیت سیستم ایمنی مورد عمل تشدیدکنندگی رشد تومور، موضوعی است که در حال بررسی و تحقیق می‌باشد. آثار التهاب مزمن از لحاظ تئوری اهدافی برای تحقیقات فارماکولوژیک نیز به‌شمار می‌آیند. زیرا در حال حاضر تعداد زیادی از داروهای ضدالتهاب مؤثر در دسترس می‌باشند. چالش پیش روی متخصصین سرطان رسیدن به نوعی تعادل سودبخش در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ضد توموری محافظت‌کننده می‌باشد که ضعیف نشده‌اند، در حالی که واکنش‌های التهابی خطرناک که رشد تومور را تقویت می‌کنند، کنترل شده می‌باشند.

چکیده

- تومورها آنتی‌ژن‌هایی را بروز می‌دهند که سیستم ایمنی آن‌ها را شناسایی می‌کند، اما بیش‌تر تومورهای از نظر ایمنی‌زایی ضعیف می‌باشند و پاسخ‌های ایمنی ایجادشده بر ضد آن‌ها قادر نیستند رشد تومور را متوقف کنند. سیستم ایمنی را می‌توان چنان تحریک نمود که قادر باشد سلول‌های تومور را در میان این سازوکارهای اجرایی ایمنی، نقش CTLها در محافظت از افراد در برابرتومورها به بهترین شکل شناخته شده است.
- آن دسته از آنتی‌ژن‌های توموری که موجب القای پاسخ ایمنی از نوع لنفوسیت‌های T سلول‌کش می‌شوند، آنتی‌ژن‌های هدف اصلی در ایمنی بر ضد تومورها می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها شامل انکوژن‌ها و دیگر پروتئین‌های جهش‌یافته سلولی، پروتئین‌های طبیعی که بروز آن‌ها در سلول‌های توموری افزایش یافته و فرآورده‌های ویروس‌های انکوژن می‌باشند.
- آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سلول‌های توموری قادرند آنتی‌ژن‌های سرطانی را که شناخت آن‌ها برای اهداف تشخیصی و درمانی اهمیت دارد، شناسایی نمایند. آنتی‌ژن‌هایی را که این آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌کنند شامل آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی که به‌طور طبیعی در دوره جنینی بروز می‌کنند و در برخی از تومورها نیز به‌طور نابه‌جا ظهور می‌کنند. گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطحی تغییر یافته و آنتی‌ژن‌های تمایز هستند که در حالت طبیعی در سلول‌های زاینده اولیه که تومور از آن‌ها به‌وجود می‌آید، بارز می‌شدند.
- پاسخ‌های ایمنی که قادر به تخریب سلول‌های توموری هستند، شامل لنفوسیت‌های T سلول‌کش، سلول‌های NK و ماکروفاژهای فعال‌شده می‌باشند. در میان این سازوکارهای اجرایی ایمنی، نقش CTLها در محافظت از افراد در برابر تومورها به بهترین شکل شناخته شده است.
- تومورها با چندین سازوکار مانند فروتنظیمی بروز

مولکول‌های MHC، گزینش سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های توموری را بروز نمی‌دهند، تولید مواد محلول سرکوب‌گر ایمنی و ایجاد درگیر کردن گیرنده‌های مهاری روی لنفوسیت‌ها با لیگاندهای بروز یافته در سطح سلول‌های توموری و القا سلول‌های T تنظیمی از پاسخ‌های ایمنی می‌گریزند. ماکروفاژهای همراه با تومور و سلول‌های سرکوب‌گر مشتق از میلوئیدها در بیش‌تر تومورهای توپر یافت می‌شوند که پاسخ‌های ایمنی ضدتومور را سرکوب می‌کنند.

- ایمنی درمانی برای تومورها به‌منظور تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال در برابر این تومورها یا تجویز سلول‌های اجرایی اختصاصی تومور طراحی می‌شود و ممکن است یا ایمنی ضدتومور با سازوکارهای مهارکننده تنظیم ایمنی، افزایش یابد. پاسخ‌های ایمنی نیز ممکن است با واکسیناسیون با سلول‌ها یا آنتی‌ژن‌های توموری و هم‌چنین تجویز سیستمیک سایتوکاین‌هایی که پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند، به‌طور فعالی برانگیخته شوند. موفق‌ترین شیوه‌ای که به تازگی به‌کار رفته است توقف نقطه وارسی است. در این شیوه آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده‌های مهاری روی سلول‌های T یا لیگاندهای آن‌ها، به‌منظور حذف موانع فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، تجویز می‌گردند و بنابراین ایمنی ضدتومور را تقویت می‌کنند.
- رویکردهای ایمنی درمانی غیرفعال شامل تجویز آنتی‌بادی‌های ضدتومور، آنتی‌بادی‌های کونژوگه به داروهای سمی (ایمونوتوکسین‌ها)، سلول‌های T واکنش‌گر با تومورها و سلول‌های NK جدا شده از بیمار و تکثیر آن‌ها در محیط کشت به کمک عوامل رشد، می‌باشند. یک رویکرد درمانی نویدبخش و جدید، انتقال انتخابی سلول‌های T آلوده (transfected) به ناقلین رمزکننده گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشد.



فصل

۱۹

اختلالات ازدیاد حساسیت

ایمنی تطبیقی کارکرد مهمی در دفاع میزبان بر ضد عفونت‌های میکروبی دارد، اما پاسخ‌های ایمنی قادر به ایجاد آسیب بافتی و بیماری نیز می‌باشند. اختلالات ایجاد شده با پاسخ‌های ایمنی، بیماری‌های ازدیاد حساسیت[1] نامیده می‌شوند.این واژه در تعریف بالینی از ایمنی با عنوان "حساسیت" گفته می‌شود و براساس یافته‌هایی می‌باشد که در آن افراد واکنش‌های قابل اندازه‌گیری را پس از برخورد با آنتی‌ژن نشان می‌دهند و یا به برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن حساس می‌شوند. به‌طور معمول پاسخ‌های ایمنی، ارگانیسم‌های عفونت‌زا را ریشه‌کن می‌نمایند بدون آنکه آسیب شدیدی به بافت میزبان وارد کنند. در صورتی که این پاسخ‌ها در برخی مواقع، به طور ناکافی کنترل شوند، بافت میزبان را به‌طور نامناسب مورد هدف قرار دهند و یا با میکروارگانیسم‌هایی که در حالت عادی بی‌ضرر هستند، تحریک شوند، می‌توانند آسیب ایجاد نمایند. در این شرایط، به‌طور طبیعی، پاسخ‌های ایمنی مفید می‌توانند عاملی برای ایجاد بیماری باشند.

در این فصل، به توضیح بیماری‌زایی انواع بیماری‌های ازدیاد حساسیت با تأکید بر سازوکارهای اجرایی که آسیب بافتی ایجاد می‌کند، خواهیم پرداخت. سپس با خلاصه‌ای از درمان این بیماری‌های ایمونولوژیک و مثال‌هایی از بیماری‌هایی که که از اصول مهمی پیروی می‌کنند، فصل را به پایان خواهیم رساند.

علل ایجادکننده بیماری‌های ازدیاد حساسیت

پاسخ‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌هایی از منابع مختلف، می‌تواند دلیلی بر ایجاد اختلالات ازدیاد حساسیت باشد.

1. Hypersensitivity

- ***خودایمنی واکنش‌ها بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی.*** شکست سازوکارهای طبیعی تحمل به خود، منجر به ایجاد واکنش‌هایی بر ضد سلول و بافت خودی می‌گردد که خودایمنی گفته می‌شود (بازگشت به فصل ۱۵). بیماری ایجادشده با خودایمنی تحت عنوان **بیماری‌های خودایمن** نام‌گذاری می‌شوند. در کشورهای توسعه یافته، حدود ۲ تا ۵ درصد جمعیت، مبتلا به بیماری‌های خودایمنی می‌باشند و شیوع این بیماری‌ها در حالت افزایش است. بسیاری از این بیماری‌ها در افراد با گروه سنی بین ۲۰ تا ۳۰ سال شایع می‌باشند. همچنین این بیماری‌ها در زنان شایع‌تر از مردان است که دلیل آن مشخص نشده است. بیماری‌های خودایمنی، مزمن و ناتوان‌کننده هستند و هزینه‌های اقتصادی و پزشکی بسیاری را تحمل می‌کنند. اگرچه این اختلالات در گذشته به درمان مقاوم بوده‌اند، اما رویکردهای کارآمد جدید بسیار زیادی در اوایل قرن ۲۱ بر پایه اصول علمی گسترش یافتند. سازوکارهای خودایمنی در فصل ۱۵ توضیح داده شدند. در این فصل، با اشاره به بیماری‌های متنوع خودایمنی، دلیل ایجاد آن‌ها بیان می‌گردد.
- ***واکنش بر ضد میکروب‌ها.*** پاسخ‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی، در صورتی که میکروب به‌طور غیرطبیعی مقاوم باشد و یا واکنش‌های ایمنی بیش از حد تولید شوند، بیماری ایجاد می‌کند. پاسخ‌های سلول T بر ضد عفونت میکروب‌های پایدار می‌تواند التهاب شدید ایجاد کند که گهگاه با تشکیل گرانولوم همراه است که این امر، دلیل آسیب بافتی در بیماری سل و برخی عفونت‌های مزمن دیگر است. در صورتی که بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی آنتی‌بادی تولید شود، آنتی‌بادی با اتصال به آنتی‌ژن تولید مجموعه ایمنی می‌نماید که در بافت‌ها رسوب می‌کند و ایجاد التهاب می‌نماید. به‌ندرت، آنتی‌بادی و یا سلول T تولیدی بر ضد میکروب، ممکن است با بافت‌های میزبان واکنش متقاطع دهد. در برخی بیماری‌های روده‌ای به نام بیماری التهابی روده، پاسخ ایمنی بر ضد باکتری‌های همسفره روده که در شرایط طبیعی در روده مقیم هستند و برای میزبان بی‌خطر می‌باشند، به‌وجود می‌آید. گهگاه، سازوکارهایی که یک پاسخ ایمنی برای ریشه‌کنی میکروب بیماری را به‌کار می‌برد، نیازمند کشتن سلول‌های آلوده است، بنابراین موجب آسیب به بافت میزبان می‌گردد، برای نمونه در هپاتیت ویروسی، آلوده شدن سلول کبدی با ویروس، عوارض سایتوپاتیک ندارد اما سلول آلوده را سیستم ایمنی (سلول‌کشی) بیگانه شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) تلاش می‌کنند تا سلول‌های آلوده را حذف کنند و این پاسخ ایمنی طبیعی منجر به آسیب به سلول‌های کبدی می‌شود. این نوع از واکنش‌های طبیعی به‌عنوان ازدیاد حساسیت در نظر گرفته نمی‌شوند.
- ***واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های محیطی.*** بیشتر افراد سالم به مواد محیطی بدون خطر و معمولی پاسخ نمی‌دهند اما تقریباً ۲۰٪ از افراد به‌طور غیرطبیعی به یک و یا تعداد بیش‌تر این مواد محیطی و بی‌خطر پاسخ می‌دهند. این افراد با تولید آنتی‌بادی IgE به بیماری‌های آلرژیک، مبتلا می‌شوند (بازگشت به فصل ۲۰). برخی افراد به آنتی‌ژن‌ها و مواد شیمیایی محیطی حساس می‌شوند که درتماس با پوست منجر به واکنش لنفوسیت T و در نتیجه التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین می‌شود که ایجاد حساسیت تماسی می‌نماید.

در همه این شرایط، سازوکارهای آسیب بافتی همان سازوکارهایی هستند که کارکرد طبیعی آن‌ها حذف عوامل عفونی است. این سازوکارها شامل پاسخ‌های ایمنی ذاتی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شامل روند التهاب می‌باشند. مشکل بیماری‌های ازدیاد حسایت آن است که پاسخ به‌طور نامناسبی ایجاد می‌شود و باقی می‌ماند زیرا ریشه‌کن نمودن محرک‌های این پاسخ‌های غیرطبیعی (مانند آنتی‌ژن‌های خودی، میکروب‌های همسفره و آنتی‌ژن‌های محیطی) بسیار مشکل و یا وقتی غیرممکن است. سیستم ایمنی چرخه‌های تقویتی مثبت فراوانی دارد (سازوکارهای تقویتی)، هر گاه یک پاسخ ایمنی آسیب‌زا آغاز می‌شود، کنترل کردن و یا پایان دادن به آن مشکل می‌باشد. بنابراین بیماری‌های ازدیاد حساسیت تمایل به مزمن شدن داشته و سیری پیشرونده دارند. این بیماری‌ای از چالش‌های اصلی درمان در پزشکی بالینی می‌باشند.

جدول ۱-۱۹ دسته‌بندی بیماری‌های ازدیاد حساسیت

نوع ازدیاد حساسیت	سازوکارهای ایمنی بیماری‌زا	سازوکارهای بیماری و آسیب بافتی
ازدیاد حساسیت زودرس: نوع یک (I)	آنتی‌بادی IgE، سلول‌های T_H2	ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و میانجی‌های آن‌ها (آمین‌های وازواکتیو، میانجی‌های لیپیدی، سایتوکاین‌ها)
با میانجی‌گری آنتی‌بادی؛ نوع دو (II)	آنتی‌بادی‌های IgM و IgG بر ضد سطح سلول یا آنتی‌ژن‌های ماتریکس خارج سلولی	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز سلول‌ها فراخوانی با میانجی‌گری گیرنده Fc و کمپلمان و فعال‌شدن لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها) ناهنجاری در کارکرد سلول مانند پیام‌رسانی گیرنده هورمون‌ها و مهار گیرنده ناقل عصبی
با میانجی‌گری کمپلکس ایمنی نوع سه (III)	مجموعه‌های ایمنی ناشی از آنتی‌ژن‌های در گردش و آنتی‌بادی‌های IgM و IgG	فراخوانی با میانجی‌گری Fc و کمپلمان و فعال‌شدن لکوسیت‌ها
با میانجی‌گری سلول T: نوع چهار (IV)	۱. سلول‌های $CD4^+$ T (T_H1 و T_H17) ۲. سلول‌های $CD8^+$ CTL	۱. التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین ۲. کشتن مستقیم سلول هدف و التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین

سازوکارها و دسته‌بندی واکنش‌های ازدیاد حساسیت

به‌طور معمول بیماری‌های ازدیاد حساسیت براساس نوع پاسخ ایمنی دسته‌بندی می‌شوند و سازوکارهای اجرایی مسئول آسیب بافتی و سلولی خواهند بود (جدول ۱-۱۹). دو دانشمند انگلیسی به نام‌های ژل و کومبس این طبقه‌بندی را برای نخستین بار معرفی کردند.

- ازدیاد حساسیت فوری (ازدیاد حساسیت نوع I) که با آنتی‌بادی IgE اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های محیطی است و شایع‌ترین بیماری ازدیاد حساسیت محسوب می‌شود. به‌طور جداگانه این نوع حساسیت در فصل بیستم بحث خواهد شد. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (فوری) به‌طور معمول بیماری‌های آلرژیک و یا آتوپیک نامیده می‌شوند. این بیماری‌ها نمونه اصلی بیماری‌های ایجادشده با فعال‌شدن سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-4، IL-5 و IL-13 که به‌طور کلاسیک T_H2 نامیده می‌شوند، ایجاد می‌گردند. در این بیماری‌ها سلول‌های T، ساخت آنتی‌بادی‌های IgE و التهاب را تحریک می‌کنند.
- آنتی‌بادی‌های IgG و IM با فعال‌کردن سیستم کمپلمان، فراخوانی سلول‌های التهابی و تداخل در کارکرد سلول‌های طبیعی موجب آسیب بافتی می‌شوند. برخی از این آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های خاصی از سطح سلول و یا داربست خارج سلولی اختصاصی هستند و می‌توانند به‌صورت آنتی‌بادی‌های متصل به سطح سلولی و یا بافتی و هم‌چنین به‌صورت آنتی‌بادی گردشی در گردش خون یافت شوند. بیماری‌های ایجادشده با این آنتی‌بادی‌ها ازدیاد حساسیت نوع II نامیده می‌شوند. آنتی‌بادی‌های دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند در گردش خون مجموعه ایمنی ایجاد نمایند و این مجموعه می‌تواند به‌تدریج در بافت‌ها به‌خصوص در رگ‌های خونی رسوب کند و باعث آسیب بافتی شود. بیماری‌های مجموعه ایمنی را ازدیاد حساسیت نوع III نیز می‌گویند.
- ممکن است آسیب بافتی به‌علت فعال‌شدن لنفوسیت‌های T باشد، این امر موجب ایجاد التهاب شده و یا باعث از بین رفتن سلول‌های هدف می‌گردد. چنین شرایطی موسوم به حساسیت شدید نوع IV می‌باشد. این بیماری‌ها به‌طور عمده با فعال‌شدن سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که با ترشح سایتوکاین‌ها موجب تقویت التهاب و فعال‌سازی لکوسیت‌ها (به‌طور عمده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، ایجاد

می‌شوند. سلول‌های T کمکی هم‌چنین منجر به تحریک تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شوند که در آسیب بافتی و تحریک التهاب نقش دارند. سلول‌های CTL نیز ممکن است در برخی بیماری‌ها در ایجاد آسیب بافتی نقش داشته باشد. این نوع دسته‌بندی سودمند می‌باشد، زیرا انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا، الگوهای متفاوتی از آسیب بافتی را نشان می‌دهند و ممکن است در اختصاصیت بافت هدفشان تفاوت داشته باشند. در نتیجه، سازوکارهای مختلف ایمنی شناختی می‌توانند اختلالاتی با نشانه‌های متفاوت بیماری‌زایی و بالینی ایجاد نمایند. اگرچه بیماری‌های ایمنی‌شناختی در شرایط کلینیک اغلب پیچیده هستند و مجموعه‌ای از پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول و آنتی‌بادی می‌باشند، چندین سازوکار اجرایی در آن نقش دارد. این پیچیدگی شگفت‌آور نیست، زیرا آنتی‌ژن ممکن است هر دو پاسخ ایمنی هومورال و با میانجی‌گری سلولی را تحریک کند که در این پاسخ‌ها تعداد زیادی سلول‌های T اجرایی و آنتی‌بادی تولید می‌شود. از آنجا که ممکن است چندین سازوکار و نیز کشمکش‌های التهابی پی‌درپی از علل اصلی آسیب‌زایی و تظاهرات بالینی این اختلالات باشند، بنابراین گهگاه آن‌ها را در گروهی با عنوان بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری ایمنی قرار می‌دهند. در نظر گرفتن این بیماری‌ها در کنار یکدیگر ارزش بالینی نیز دارد، زیرا همان‌طور که در ادامه این فصل بحث خواهد شد، بسیاری از آن‌ها با عوامل درمانی مشابه و یا عوامل زیستی درمان می‌شوند. در مبحث پیش رو، هویت چند سازوکار بیماری‌زا را که نسبت به تعداد بی‌شمار انواع علت‌های بیماری‌های ازدیاد حساسیت، تنها اطلاعات اندکی در اختیارشان قرار می‌دهند، توصیف خواهیم کرد. با این پیش زمینه، بحث در مورد بیماری‌های با میانجی‌گری سلول T و آنتی‌بادی‌ها را آغاز می‌کنیم.

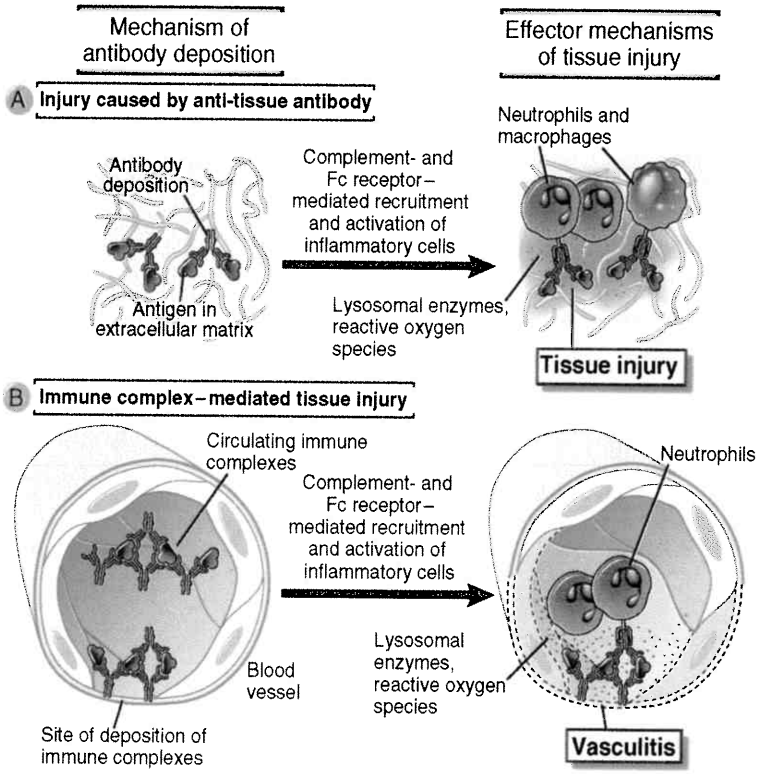
بیماری‌های ایجادشده با آنتی‌بادی‌ها

بیماری‌های ایجادشده با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها به دو شیوه به‌وجود می‌آیند. نخست با اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های خاص یا بافت‌های خارج سلولی و دیگری با مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که در جریان خون شکل گرفته و در دیواره رگ‌های خونی رسوب می‌کنند (شکل ۱-۱۹). برای اثبات بیماری که با آنتی‌بادی ایجادشده است، باید نشان داد که آسیب ایجادشده در فرد بیمار را می‌توان با انتقال آنتی‌بادی خالص شده از گرش خون و بافت‌های آسیب‌دیده به فرد سالم منتقل کرد. یک آزمایش طبیعی به‌طور اتفاقی در کودکانی که مادران آن‌ها مبتلا به بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی می‌باشند، دیده می‌شود. به‌علت عبور آنتی‌بادی از جفت، این نوزادان با علائم زودگذر این بیماری‌ها متولد می‌شوند. اگرچه در شرایط کلینیکی، تشخیص بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی و یا مجموعه ایمنی به‌طور معمول براساس تشخیص آنتی‌بادی و یا مجموعه ایمنی در گردش خون و یا رسوبی در بافت‌ها و هم‌چنین شباهت‌های بیماری‌زایی آن‌ها با بیماری‌های تجربی است که با انتقال انتخابی ثابت شده است، به نحوی که مشخص می‌کند که بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند.

بیماری‌های ایجادشده آنتی‌بادی‌ها، ضدسلول‌های مشخص و آنتی‌ژن‌های بافتی

آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌های سلولی و ماتریکس (بستره)، بیماری‌هایی را ایجاد می‌کند که سلول‌ها و بافت‌هایی را درگیر خواهد کرد که آن آنتی‌ژن را دارند. این بیماری‌ها اغلب سیستمیک نمی‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های بافتی با سه سازوکار اصلی بیماری ایجاد می‌کنند (شکل ۲-۱۹).

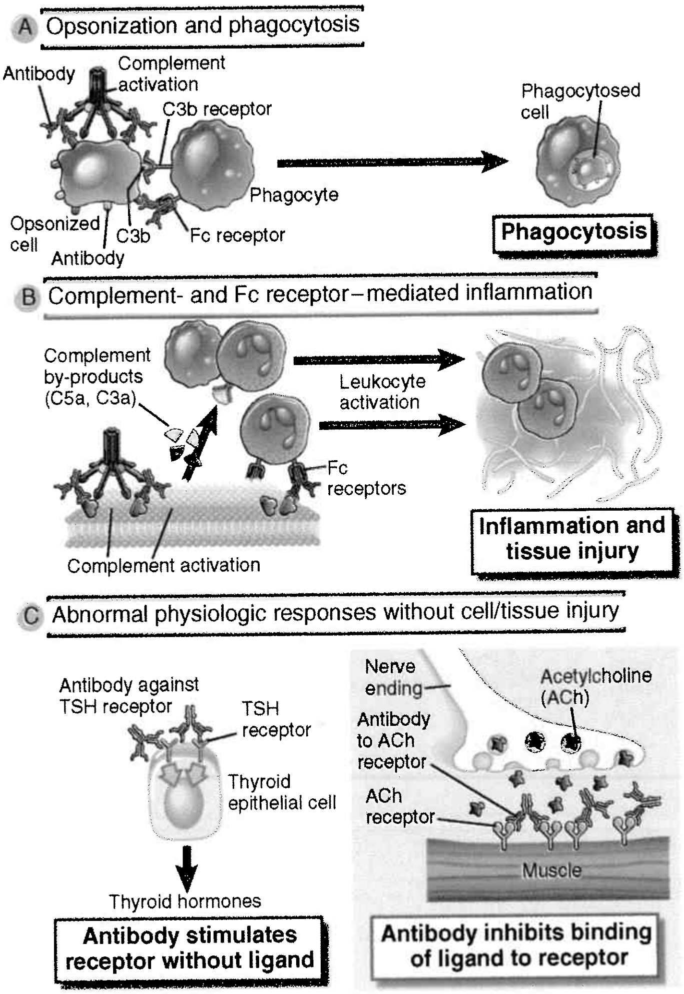
- ***اپسونیزه کردن و بیگانه‌خواری.*** آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌های سطح سلول متصل می‌شوند. ممکن است به‌طور مستقیم سلول را اپسونیزه نمایند و یا سیستم کمپلمان موجب اپسونیزه شدن سلول می‌شوند. این سلول‌های اپسونیزه شده را سلول‌های بیگانه‌خوار بلع و تخریب می‌کنند که گیرنده برای ناحیه Fc آنتی‌بادی IgG و روتئین‌های کمپلمان را بروز می‌دهند. این شیوه، اصلی‌ترین سازوکار تخریب سلولی در آنمی همولیتیک خودایمن و ترومبوسیتوپنی



شکل ۱-۱۹. انواعی از بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی. A. آنتی‌بادی‌ها ممکن است به‌طور اختصاصی به آنتی‌ژن‌های بافتی متصل شوند. B. و یا آن‌ها در نقش مجموعه ایمنی که در گردش خون تشکیل شده‌اند رسوب نمایند. در هر دو مورد، آنتی‌بادی‌های رسوبی ایجاد التهاب عروقی می‌نمایند و منجر به آسیب بافتی می‌شوند. هم‌چنین، آنتی‌بادی‌های ضدپروتئین‌های سلولی می‌توانند موجب حذف آن سلول‌ها و ناهنجاری‌های کارکردی شوند (نشانداده نشده است).

پورپورای خودایمن می‌باشد که در آن آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سلول‌های قرمز خون (RBCs) یا پلاکت‌ها به ترتیب، منجر به اپسونیزه شدن و حذف این سلول‌ها از گردش خون می‌گردند. همین سازوکار مسئول همولیز در واکنش‌های انتقال خون می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۷).

- ***التهاب.*** آنتی‌بادی‌های رسوبی در بافت‌ها موجب فراخوانی نوتروفیل و ماکروفاژ می‌شوند که به آنتی‌بادی و یا پروتئین‌های کمپلمان با گیرنده‌های Fc برای IgG و کمپلمات متصل می‌گردند. این لکوسیت‌ها با انتقال پیام از گیرنده‌های خود، به‌خصوص گیرنده‌های Fc، فعال می‌شوند و با تولید فرآورده‌های لکوسیتی و ترشح آن مانند آنزیم‌های لیزوزومی در گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب آسیب بافتی می‌گردند. سازوکار آسیب در گلومرولونفریت، با میانجی‌گری آنتی‌بادی و بسیاری بیماری‌های دیگر التهاب و فعال‌شدن لکوسیت‌ها است.
- ***کارکردهای سلولی غیرطبیعی.*** آنتی‌بادی‌ها با اتصال به گیرنده‌های معمولی سلول و یا دیگر پروتئین‌های سلولی، بدون آن‌که التهاب و آسیب بافتی ایجاد نمایند، تداخل در کارکردهای این گیرنده‌ها یا پروتئین‌ها ایجاد بیماری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای گیرنده هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) یا گیرنده نیکوتینیک استیل‌کولین موجب کارکردهای غیرطبیعی



شکل ۲-۱۹. سازوکار اجرایی بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی. A. آنتی‌بادی‌ها سلول‌ها را اپسونیزه می‌کنند و کمپلمان را فعال می‌کنند و تولید فرآورده‌های کمپلمان که سلول‌ها را اپسونیزه می‌کنند منجر به فاگوسیتوز سلول‌ها از راه گیرنده‌های Fc فاگوسیتی و یا گیرنده‌های C3b می‌شوند. B. آنتی‌بادی‌ها از راه اتصال به گیرنده‌های Fc و فعال شدن کمپلمان، لکوسیت‌ها را فرا می‌خوانند و آن‌ها فرآورده‌هایی را آزاد می‌کند که برای دیگر لکوسیت‌ها، جاذب شیمیایی است. C) آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای گیرنده‌های سطح سلولی، برای هورمون‌ها و یا ناقلین عصبی ممکن است موجب تحریک گیرنده‌ها شود؛ مانند بیماری گریوز (هایپرتیروئیدیسم) (ستون چپ) یا ممکن است موجب مهار اتقال ناقل عصبی به گیرنده‌اش شود؛ مانند بیماری میاستنی‌گراویس (ستون راست).

می‌شود که به‌ترتیب منحصر به بیماری گریوز (Graves) و میاستنی گراویس می‌شود (شکل ۲C-۱۹). آنتی‌بادیهای اختصاصی برای عامل داخلی معده که برای جذب ویتامین B_{12} مورد نیاز است، موجب بیماری آنمی کشنده (pernicious) می‌شود.

آنتی‌بادی‌های بیماری‌های اختصاصی سلول یا بافت ایجاد می‌کنند به‌طور معمول، آنتی‌بادی‌های خودی می‌باشند که به‌عنوان بخشی از واکنش‌های خودایمن به‌وجود آمده‌اند، اما گهگاه این آنتی‌بادی‌ها برای میکروب‌ها نیز اختصاصی می‌باشد. نمونه‌هایی از آنتی‌بادی‌های خودی بر ضد آنتی‌ژن‌های بافتی در جدول ۲-۱۹ گردآوری شده‌اند. این‌که آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی تولید شده‌اند، بتوانند با ترکیباتی از بافت خودی واکنش متقاطع نشان دهند کمتر شایع است. در موارد نادر، در پی بروز عفونت استرپتوکوکی معروف به تب روماتیسمی، آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر ضد باکتری، واکنش متقاطع با آنتی‌ژنی در قلب نشان می‌دهند که با رسوب مجموعه آنتی‌ژن و آنتی‌بادی در این عضو التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌کند. رسوب بافتی آنتی‌بادی‌ها یا آزمایش‌های ریخت‌شناسی در برخی از این بیماری‌ها مشخص می‌شود و رسوب آنتی‌بادی منجر به فعال شدن

جدول ۲-۱۹ نمونه‌هایی از بیماری‌های ایجادشده با آنتی‌بادی‌ها اختصاصی ضد سلول یا بافت

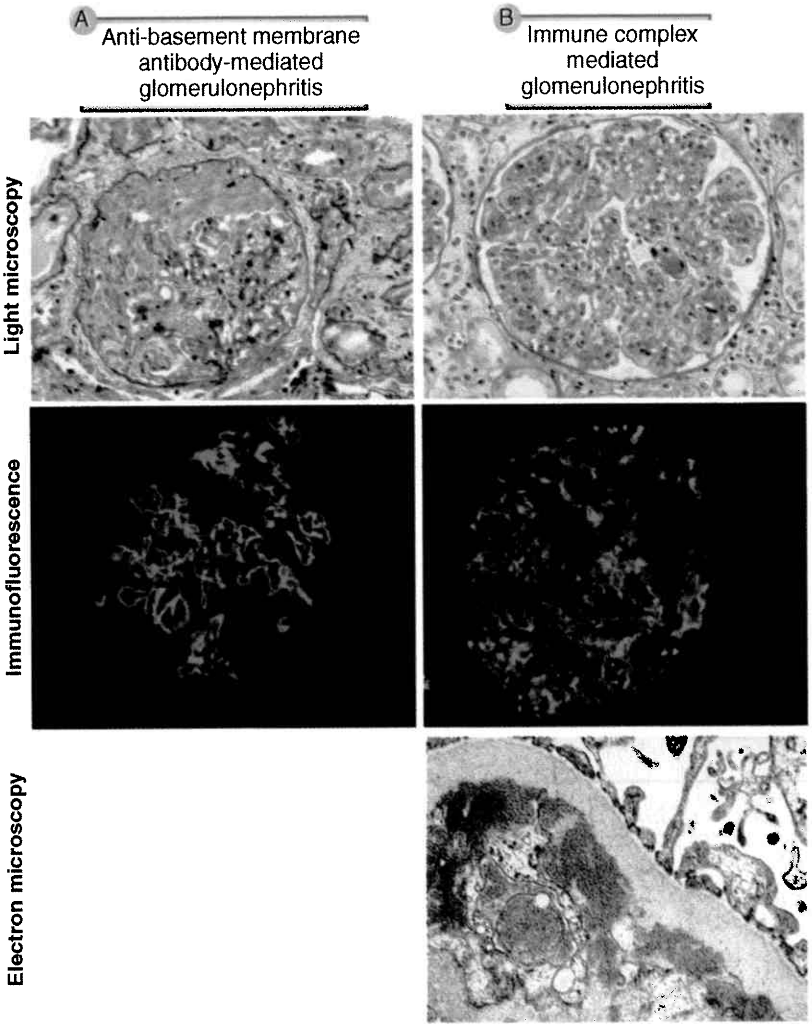
بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تظاهرات بالینی
کم‌خونی همولیتیک خودایمن	پروتئین غشایی گلبول قرمز	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز، لیز با میانجی‌گری کمپلمان	همولیز، کم‌خونی
پورپورای ترومبوسایتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشایی پلاکت (اینتگرین gpIIb-IIIa	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خون‌ریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های موجود در اتصالات بین سلولی سلول‌های اپی‌درم (دسموگلین)	فعال شدن پروتئازها با میانجی‌گری آنتی‌بادی، تخریب مولکول‌های چسبان بین سلولی	وزیکول‌های پوستی (bullae)
واسکولیت ناشی از ANCA	به نظر می‌رسد پروتئین‌های گرانول نوتروفیل از نوتروفیل‌های فعال‌شده آزاد می‌شوند	دگرانوله شدن نوتروفیل و ایجاد التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین NC1 غیرکلاژنی از غشای پایه در گلومرول‌ها و ریه	التهاب با میانجی‌گری پذیرنده Fc و کمپلمان	نفریت و خون‌ریزی ریه
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن‌های دیواره سلول استرپتوکوکی، واکنش متقاطع آنتی‌بادی با آنتی‌ژن میوکار (عضله قلبی)	التهاب فعال‌شدن ماکروفاژها	میوکاردیت، آرتریت
میاستنی گراویس	گیرنده استیل‌کولین	اتصال استیل‌کولین با آنتی‌بادی مهار می‌شود، کاهش گیرنده‌های سطحی	ضعف عضله، فلج
بیماری گریوز (هایپرتیروئیدیسم)	گیرنده TSH	تحریک گیرنده TSH با میانجی‌گری آنتی‌بادی	پرکاری تیروئید
دیابت مقاوم به انسولین	گیرنده انسولین	اتصال انسولین با آنتی‌بادی مهار می‌شود	دیابت شیرین
کم‌خونی کشنده (آنمی پرنیشیوز)	فاکتور داخلی سلول‌های حاشیه‌ای معده	خنثی‌سازی فاکتور داخلی، کاهش جذب ویتامین B_{12}	خون‌سازی غیرنرمال، کم‌خونی، علائم عصبی

کمپلمان در همان ناحیه، التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌کند (شکل ۳A-۱۹).

بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه (کمپلکس) ایمنی

مجموعه‌های ایمنی که ایجاد بیماری می‌کنند، ممکن است از آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن خودی و یا آنتی‌ژن بیگانه تشکیل شود. ویژگی‌های آسیب‌شناختی بیماری‌های مجموعه ایمنی بازتاب‌دهنده محل رسوب آن‌ها است و مربوط به منبع آنتی‌ژنی که درمجموعه شرکت می‌کند، نمی‌باشد. بنابراین بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه ایمنی بازتاب‌دهنده محل رسوب آن‌ها است و مربوط به منبع آنتی‌ژنی که در مجموعه شرکت می‌کند، نمی‌باشد. بنابراین بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه ایمنی تمایل به درگیر کردن چندین بافت و عضو دارند. اگرچه برخی بافت‌ها مانند کلیه و مفاصل استعداد بیش‌تری برای ابتلا دارند.

پزشکی زیرک به نام کلمنس فون پیرکه بیماری‌های ناشی از مجموعه ایمنی را در اوایل دهه ۱۹۰۰ توصیف نمود. در همان زمان عفونت دیفتری با سرم اسبی، درمان می‌شد که نمونه‌ای از ایمنی‌زایی غیرفعال بر ضد سم، با انتقال سرم حاوی آنتی‌بادی‌های آنتی‌توکسین می‌باشد. فون پیرکه با زیرکی متوجه ایجاد التهاب مفاصل (آرتریت) بثورات (راش) پوستی و تب در بیمارانی شد که سرم اسب



شکل ۳-۱۹. ویژگی‌های آسیب‌شناختی گلومرولونفریت ناشی از آنتی‌بادی. A. گلومرولونفریت با آنتی‌بادی تولیدی بر ضد غشای پایه گلومرولی به‌وجود آمده است (سندرم گودپاسچر)؛ میکروسکوپ نوری التهاب گلومرولی و آسیب شدید را نشان می‌دهد و در رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس می‌توان رسوب یکنواخت (خطی) آنتی‌بادی را در امتداد غشای پایه مشاهده کرد. **B.** گلومرولونفریت با رسوب کمپلکس ایمنی ایجاد شده است (لوپوس اریتماتوز سیستمیک)، تصویر میکروسکوپی التهاب نوتروفیلی را مشخص می‌کند و در میکروگراف تصویر ایمونوفلورسانس و الکترونی می‌توان رسوب غیریکنواخت (گرانولی) کمپلکس‌های آنتی‌ژنی ـ آنتی‌بادی را در امتداد غشای پایه مشاهده کرد.

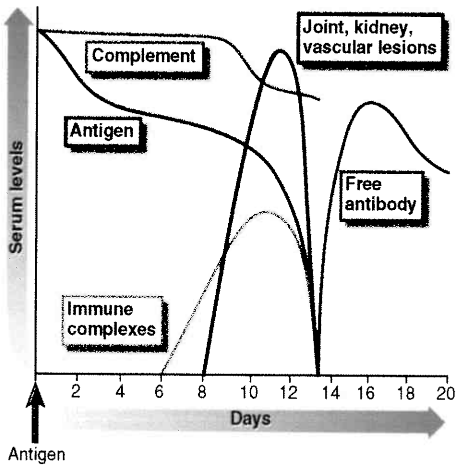
دارای آنتی‌توکسین دریافت می‌کردند. دو ویژگی کلینیکی از این واکنش‌ها نشان می‌داد که دلیل عوارض وجود ترکیبات سمی و عفونی در سرم نمی‌باشد. نخست آن‌که، این علائم حتی پس از تزریق سرم اسب فاقد آنتی‌توکسین نیز دیده می‌شود، پس این آسیب بافتی به آنتی‌بادی ضددیفتری مرتبط نمی‌باشد. دوم آن‌که، این علائم حداقل یک هفته پس از اولین تزریق سرم اسب مشاهده می‌شود و در هر تزریق پی‌درپی بعدی با سرعت بیش‌تری رخ می‌داد. فون پیرکه

نتیجه گرفت که این بیماری‌ها به‌علت پاسخ میزبان به برخی ترکیبات سرم اسب رخ داده است. او پیشنهاد کرد که میزبان بر ضد پروتئین‌های سرم اسب، آنتی‌بادی تولید می‌کند که این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین‌های تزریق‌شده در سرم اسب تشکیل مجموعه می‌دهد و بیماری‌های ایجاد شده به‌علت حضور مجموعه ایمنی و یا آنتی‌بادی‌ها بوده است. اکنون مشخص شده است که این نتیجه‌گیری به‌طور کامل درست است. او این بیماری را، بیماری سرم نامید. همین واکنش در افراد دریافت‌کننده سرم درمانی برای کزاز نیز مشاهده شد و امروزه به‌طور شایع‌تری به‌عنوان بیماری سرم شناخته می‌شود. این موضوع امروزه به‌عنوان یک مشکل بالینی در ارتباط با افرادی که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی یا آنتی‌سرم‌های انسانی پلی‌کلونال برای درمان مارگزیدگی یا هاری دریافت می‌کنند، باقی مانده است. اختلالات سیستمیک با میانجی‌گری مجموعه‌های ایمنی که با تزریق پروتئین بیگانه غیرمرتبط می‌باشند، دارای سازوکارهای مشترک آسیب بافتی با بیماری سرم می‌باشند.

مدل‌های تجربی از بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه ایمنی

بیماری سرم

بیش‌تر دانش ما از بیماری‌های مجموعه ایمنی براساس بررسی مدل‌های تجربی بیماری سرم به‌دست آمده است. ایمن‌سازی حیوان مانند خرگوش با مقدار زیاد آنتی‌ژن پروتئین بیگانه منجر به تشکیل آنتی‌بادی می‌گردد (شکل ۴-۱۹). این آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های در گردش متصل می‌شوند و تشکیل مجموعه ایمنی می‌دهند که ابتدا با ماکروفاژهای کبد و طحال پاک‌سازی می‌شوند. با تشکیل مجموعه‌های هر چه بیش‌تر آنتی‌ژن آنتی‌بادی، برخی از آن‌ها در دیواره رگ‌های خونی رسوب می‌کنند. در این بافت‌ها، مجموعه‌های ایمنی التهاب غنی از نوتروفیل را با فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان و به‌کارگیری گیرنده‌های Fc لکوسیتی، به‌راه می‌اندازند. از آنجا که مجموعه‌ها اغلب در شریان‌های کوچک گلومرول‌های کلیوی و سینوویوم مفاصل رسوب می‌نمایند، تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی به‌صورت واسکولیت، نفریت و آرتریت بروز می‌کنند. علائم بالینی به‌طور معمول کوتاه‌مدت هستند و ضایعات



شکل ۴-۱۹. ترتیب رویدادهای پاسخ‌های ایمونولوژیک در بیماری سرم حاد تجربی. تزریق آلبومین سرم گاوی به خرگوش، منجر به تولید آنتی‌بادی اختصاصی و تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌شود. این کمپلکس‌ها در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند و کمپلمان را فعال می‌نمایند (منجر به کاهش سطح سرمی کمپلمان می‌شود) و ایجاد ضایعات التهابی می‌کنند. با حذف آنتی‌ژن‌ها باقی مانده و کمپلکس‌ها آسیب‌ها بهبود می‌یابند و آنتی‌بادی‌های آزاد (غیرمتصل به آنتی‌ژن) در گردش خون ظاهر می‌شوند.

بهبود می‌یابند، مگر این‌که آنتی‌ژن دوباره تزریق شود. این نوع بیماری نمونه‌ای از بیماری حاد سرم می‌باشد. نوعی بیماری ملایم‌تر و طولانی‌تر به نام بیماری سرم مزمن با چندین تزریق آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید و منجر به تشکیل مجموعه‌های کوچک‌تری می‌گردد که بیش‌تر در کلیه‌ها، شریان‌ها و ریه‌ها رسوب می‌کنند.

واکنش آرتوس

شکل موضعی از واسکولیت تجربی با میانجی‌گری مجموعه ایمنی، واکنش آرتوس نامیده می‌شود. این واکنش را می‌توان با تزریق زیرجلی آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمن شده است یا حیوانی که از قبل آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن را به‌صورت درون وریدی دریافت کرده است، ایجاد نمود. آنتی‌بادی‌های در گردش به‌سرعت به آنتی‌ژن تزریق شده متصل می‌شوند و تشکیل مجموعه ایمنی

می‌دهند که در دیواره شریان‌های کوچک محل تزریق رسوب می‌کند. این روند موجب تشکیل واسکولیت جلدی موضعی با لخته رگ‌های گرفتار می‌شود که به نکروز بافتی منجر می‌گردد. ارتباط بالینی واکنش آرتوس محدود است، به‌طور اتفاقی در یک فرد دریافت‌کننده یک دوز تقویتی (booster) واکسن ممکن است در محل تزریق، التهاب ایجاد شود که به‌علت تجمع مجموعه‌های ایمن می‌باشد، درست مانند واکنش آرتوس.

بیماری‌زایی بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه‌های ایمنی

میزان رسوب مجموعه ایمنی در بافت با ماهیت مجموعه‌ها و ویژگی‌های رگ‌های خونی تعیین می‌شود. مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی طبیعی تولید می‌شوند ولی فقط زمانی ایجاد بیماری می‌کنند که به مقدار فراوان تولید و به‌طور کارآمدی حذف نشوند و هم‌چنین در بافت‌ها رسوب کنند. مجموعه‌های کوچک اغلب بلعیده نمی‌شوند و بیش‌تر از مجموعه‌های بزرگ که به‌طور معمول با بیگانه‌خوارها پاک‌سازی می‌شوند، در رگ‌ها رسوب می‌کنند. مجموعه‌های دارای آنتی‌ژن‌های کاتیونی، با میل پیوندی زیاد به اجزای غشاهای پایه رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیوی که دارای بار منفی هستند، متصل می‌شوند. این مجموعه به‌طور معمول آسیب‌های بافتی شدید و طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند. مویرگ‌های گلومرول‌های کلیوی و سینوویوم‌ها، رگ‌هایی هستند که در آن‌ها پلاسما در حین عبور از دیواره مویرگ بر اثر فشار هیدروستاتیک زیاد، بیش از حد فیلتر می‌شوند (به ترتیب برای تشکیل ادرار و مایع سینوویال) و این نواحی شایع‌ترین محل‌های رسوب مجموعه ایمنی هستند. اگرچه ممکن است مجموعه‌های ایمنی در رگ‌های کوچک هر نوع بافتی رسوب کنند. رسوب آنتی‌بادی و مجموعه‌های ایمنی در رگ‌ها قابل ردیابی است و در صورتی که آنتی‌ژن شناخته شده باشد، امکان تشخیص مولکول‌های آنتی‌ژن در رسوبات نیز وجود دارد (شکل ۳B-۱۹).

مجموعه‌های ایمنی رسوب‌یافته در دیواره رگ‌ها و بافت‌ها، لکوسیت‌ها و ماست سل‌ها را برای ترشح سایتوکاین‌ها و میانجی‌های مؤثر بزرگ (وازواکتیو)، فعال می‌کنند. این میانجی‌ها ممکن است موجب رسوب بیشتر مجموعه‌های ایمنی در دیواره رگ‌ها شوند. آنها با افزایش تراوایی (نفوذپذیری) رگ‌ها و جریان خون این کار را انجام می‌دهند.

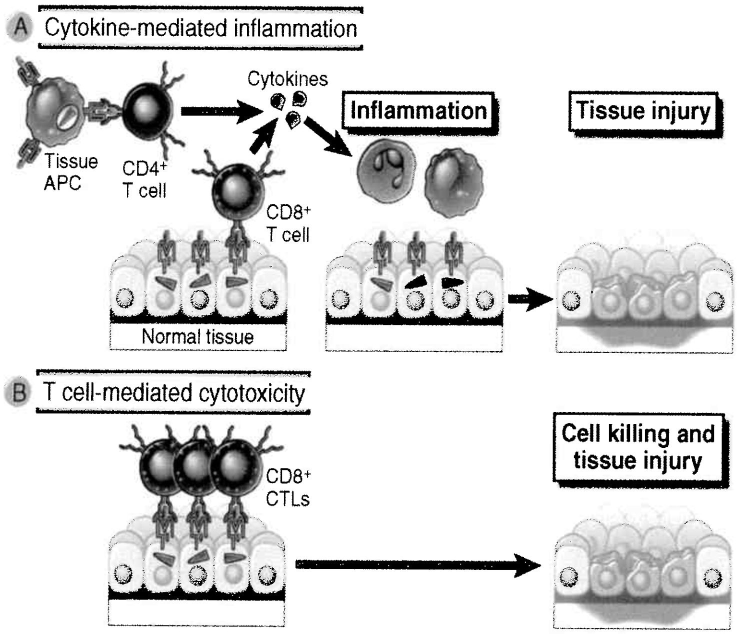
بسیاری از بیماری‌های ایمنی‌شناختی سیستمیک در انسان با رسوب مجموعه ایمنی در رهای خونی ایجاد می‌شوند (جدول ۳-۱۹). لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمن است که در آن مجموعه‌های حاوی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای و آنتی‌بادی‌های رسوب یافته در کلیه‌ها، رگ‌های خونی، پوست و دیگر بافت‌ها، می‌باشند. به‌طور تقریبی، در ۵۰ درصد موارد نوعی واسکولیت با میانجی‌گری مجموعه ایمنی در شریانچه‌های عضلانی با اندازه متوسط، معروف به پلی‌آرتریت نودوزا، مجموعه ایمنی از آنتی‌ژن‌های ویروسی و آنتی‌بادی‌های ضد آن تشکیل می‌شود و بیماری ناشی از عوارض دیررس عفونت ویروس است که اکثر قریب به اتفاق ناشی از ویروس هپاتیت B می‌باشد. سازوکار بیماری گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی ایجاد می‌شود و به‌علت تشکیل مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی و آنتی‌بادی‌های ضد آن است که در گلومرول‌های کلیه رسوب می‌کنند. در بعضی از شکل‌های گلومرولونفریت، مجموعه‌های ایمنی در گردش خون و قابل ردیابی نیستند که منجر به این گمان می‌شود که آنتی‌ژن‌ها نخست در کلیه جای می‌گیرند و سپس مجموعه‌های ایمنی به‌صورت موضعی شکل می‌گیرند.

بیماری‌های ایجادشده با لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T از طریق تحریک ایجاد التهاب و هم‌چنین از طریق کشتن سیستم سلول‌های هدف آسیب بافتی ایجاد می‌کنند (شکل ۵-۱۹). واکنش‌های التهابی یا سلول‌های T $CD4^+$ از زیرکلاس T_H1 و T_H17 به‌وجود می‌آیند که سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که موجب فراخوانی لکوسیت‌ها می‌گردد. در برخی از اختلالات با میانجی‌گری سلول‌های T، لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD4^+$ (CTL) سلول‌های هدفی را لیز می‌کنند

جدول ۳-۱۹ نمونه‌هایی از بیماری‌های با میانجی‌گری کمپلکس ایمنی در انسان

بیماری	آنتی‌ژن	تظاهرات بالینی
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	نوکلئوپروتئین‌ها، DNA و ...	نفریت، واسکولیت، آرتریت
پلی‌آرتریت نودوزا	آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (در بعضی موارد)	واسکولیت
گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی	آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی استرپتوکوک	نفریت
بیماری سرم	پروتئین‌های گوناگون	آرتریت، واسکولیت، نفریت



شکل ۵-۱۹. سازوکارهای بیماری‌ها با میانجی‌گری سلول T. A. در واکنش‌های التهابی با میانجی‌گری سایتوکاین، سلول‌های T $CD4^+$ و گاهی سلول‌های T $CD8^+$ با ترشح سایتوکاین‌ها به آنتی‌ژن‌های بافتی پاسخ می‌دهند که موجب تحریک التهاب و فعال شدن بیگانه‌خوارها و در نتیجه آسیب بافتی می‌شوند. B. در برخی از بیماری‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) $CD8^+$ سلول‌های بافتی را به‌طور مستقیم از بین می‌برند.

که آنتی‌ژن‌ها را همراه با مولکول‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) نوع I عرضه می‌نمایند. سلول‌های T که سبب آزار بافتی می‌شوند، ممکن است خودواکنش‌گر باشند یا برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه‌ای ویژگی داشته باشند که در سلول‌ها یا بافت‌ها یافت می‌شوند و یا به آن‌ها متصل هستند. هم‌چنین آسیب بافتی با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T گاهی با پاسخ‌های ایمنی حفاظتی قوی بر ضد میکروب‌های مقاوم به‌ویژه میکروب‌های درون سلولی همراه باشد که در مقابل تخریب با بیگانه‌خوارها و آنتی‌بادی‌ها مقاومت نشان می‌دهند.

وقتی برای سلول‌های T در ایجاد بیماری ایمونولوژیک خاص، نقشی در نظر گرفته می‌شود که حضور سلول‌های T در ضایعات ثابت گردد و یا سلول‌های T مختص آنتی‌ژن‌های خودی یا میکروبی از بافت یا خون بیماران جدا شوند. البته مدل‌های حیوانی برای مشخص نمودن بیماری‌زایی این بیماری‌ها بسیار مفید بوده‌اند.

بیماری‌های ناشی از التهاب سایتوکاین

در التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین، سلول‌های T_H1 و T_H17، سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که منجر به فراخوانی و فعال‌شدن لکوسیت‌ها می‌گردند. IL-17 که از سلول‌های T_H17 آزاد می‌شود. فراخوانی نوتروفیل را تقویت می‌کند، IFN-γ تولیدشده از سلول‌های T_H1 ماکروفاژها را فعال می‌کند و دیگر سلول‌های درگیر باعث فراخوانی و فعال‌سازی تعداد زیادی از انواع لکوسیت‌ها می‌گردد. اگرچه ما تأکید می‌کنیم که سلول‌های T_H1 و T_H17 به‌عنوان منابع این سایتوکاین‌ها می‌باشند، اما ممکن است در ضایعات بسیاری دیگر از سلول‌ها، همین سایتوکاین را تولید کنند. برای نمونه در بعضی از مدل‌های حیوانی التهاب پوستی مزمن، به نظر می‌رسد منبع اولیه IL-17 در طول بیماری، سلول‌های $T\gamma\delta$ باشد.

آسیب بافتی حاصل از فرآورده‌های نوتروفیل‌های فعال‌شده و ماکروفاژها ناشی از آنزیم‌های لیزوزومی، گونه‌های واکنشگر اکسیژن، اکسید نیتریک و سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۰). احتمال دارد در آسیب‌ها سلول‌های اندوتلیال، میزان بروز پروتئین‌های سطحی را که با سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند. همانند مولکول‌های چسبان و MHC II افزایش یابد. واکنش التهابی در بیماری با میانجی‌گری سلول T، به‌طور معمول مزمن است ایجاد می‌شود. ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) مثالی از این واکنش‌های التهابی است که در ادامه تشریح خواهد شد. واکنش‌های التهابی مزمن به‌علت ترشح سایتوکاین‌ها و عوامل رشد از ماکروفاژها سبب ایجاد فیبروز می‌شوند.

بسیاری از بیماری‌های خودایمنی اختصاصی عضو با واکنش‌های سلول T خودواکنشگر با آنتی‌ژن‌های خودی که منجر به تولید سایتوکاین و التهاب می‌شود، ایجاد می‌گردد. عقیده بر این است که همین مسئله، اصلی‌ترین دلیل ایجاد بیماری‌هایی از قبیل، آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس، دیابت نوع 1، پسوریازیس و دیگر بیماری‌های خودایمنی می‌باشد (جدول ۴-۱۹). برخی از این بیماری‌ها با جزئیات بیش‌تر در پایان همین فصل تشریح می‌شوند.

واکنش‌های سلول T اختصاصی میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌تواند منجر به التهاب و آسیب بافتی شوند. باکتری‌های درون سلولی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پاسخ‌های شدیدی را در سلول T و ماکروفاژها ایجاد می‌کنند که باعث التهاب گرانولومایی و فیبروز می‌شوند (در ادامه بحث می‌شود). التهاب و فیبروز منجر به تخریب گسترده بافتی و اختلال کارکردی، برای نمونه در ریه‌ها، خواهند شد. بیماری سل نمونه خوبی از بیماری‌های عفونی است که در آن آسیب بافتی به‌طور عمده با پاسخ ایمنی میزبان به‌وجود می‌آید (بازگشت به فصل ۱۶). بسیاری از بیماری‌های پوستی که به‌علت تماس موضعی با مواد شیمیایی و آنتی‌ژن‌های محیطی به‌وجود می‌آیند، حساسیت تماسی نامیده می‌شوند و ناشی از واکنش‌های التهابی هستند که احتمال دارد بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد شده‌اند، به‌وجود می‌آیند. ممکن است هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ در واکنش‌های حساسیت تماسی سایتوکاین تولید کنند. نمونه‌هایی از حساسیت تماسی عبارتند از بثورات (راش) حاصل از پیچک سمی و بلوط سمی (که در آن سلول‌های T با پروتئین‌های تغییر یافته با مواد شیمیایی تولیدشده از گیاهان که با urushiol‌ها نامیده می‌شوند، واکنش می‌دهند)، بثورات پوستی ناشی از تماس با فلزات (نیکل و بریلیوم) و مواد شیمیایی متنوعی مانند تیورام که در ساخت دستکش‌های لاتکس به‌کار می‌روند. برخی از این واکنش‌ها مزمن می‌شوند و از نظر بالینی اگزما نامیده می‌شوند. پاسخ‌های سلول T بر ضد باکتری‌های روده‌ای منجر به ایجاد بیماری‌های التهابی روده می‌شود.

واکنش‌های التهابی با میانجی‌گری سلول T، ازدیاد حساسیت دیررس نامیده می‌شوند که در ادامه تشریح خواهند شد.

ازدیاد حساسیت دیررس

ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) نوعی واکنش آسیب‌رسان التهابی با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها است که از فعال‌شدن سلول‌های T به‌خصوص سلول‌های $CD4^+$ T به وجود می‌آیند. این واکنش تأخیری یا دیررس نامیده می‌شوند زیرا در مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از برخورد با آنتی‌ژن رخ می‌دهند. برخلاف واکنش‌های ازدیاد حساسیت

جدول ۴-۱۹ نمونه‌هایی از بیماری‌ها با میانجی‌گری سلول T

بیماری	اختصاصیت سلول T بیماری‌زا	سازوکارهای اصلی آسیب بافتی
آرتریت روماتوئید (RA)	کلاژن؟ پروتئین‌های خودی سیترولینه؟	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های T_H17 (و T_H1) نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟
مالتیپل اسکلروزیس (MS)	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (مانند پروتئین اصلی میلین (MBP))	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های T_H1 و T_H17) تخریب میلین با ماکروفاژهای فعال‌شده
دیابت شیرین نوع 1	آنتی‌ژن سلول‌های β از جزایر پانکراس (انسولین، گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز و غیره)	تخریب سلول‌های جزایر با CTLها
بیماری التهابی روده	باکتری‌های روده، آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های سلول‌های T_H1 و T_H17
پسوریازیس	آنتی‌ژن‌های پوستی ناشناخته	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های مشتق از سلول T

نمونه‌هایی از بیماری‌های با میانجی‌گری سلول T آورده شده‌اند. در موارد بسیاری اختصاصی بودن سلول‌های T و سازوکارهای آسیب بافتی، براساس شباهت با مدل‌های حیوانی تجربی با بیماری پایه‌ریزی می‌شوند. نقش سلول‌های T_H1 و T_H17 در مدل‌های آزمایشگاهی و نیز حضور سایتوکاین‌های اختصاصی زیرگروه در انسان‌ها به اثبات رسیده است. این سایتوکاین‌ها ممکن است از دیگر زیرگروه‌ها به‌غیر از لنفوسیت‌های T CD_4^+ ساخته شوند. کارآزمایی‌های بالینی رو به رشد به منظور هدف قرار دادن این سایتوکاین‌ها ممکن است اطلاعات جدیدی پیرامون همکاری این سایتوکاین‌ها با بیماری‌های مختلف در اختیارمان قرار دهند.

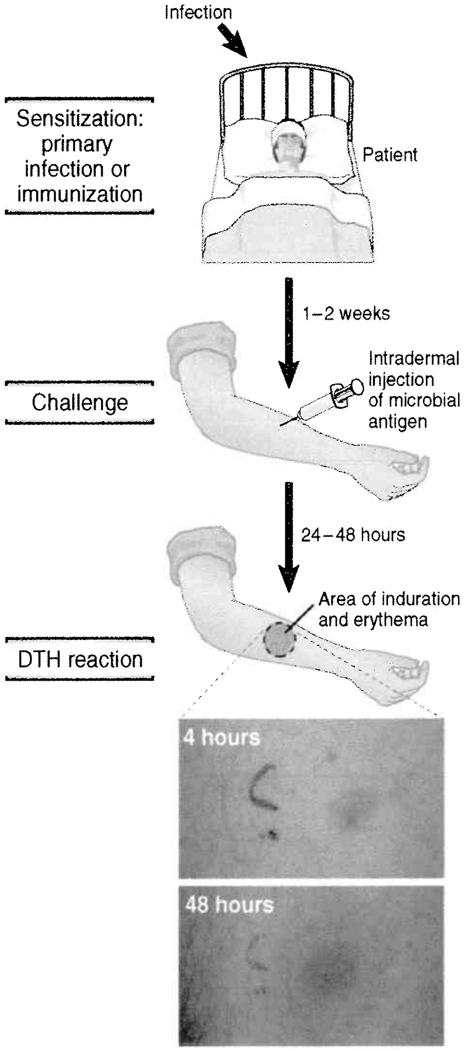
فوری (آلرژی) که طی چند دقیقه ایجاد می‌شود (در فصل ۲۰ توصیف می‌شود).

در مدل حیوانی کلاسیک DTH، نخست آنتی‌ژن پروتئینی به همراه همیار به خوکچه هندی تزریق می‌شود، این مرحله را حساس‌شدن[1] می‌نامند. در حدود ۲ هفته بعد، همان آنتی‌ژن به‌صورت زیرجلدی به حیوان تزریق می‌شود و واکنش بعدی مورد بررسی قرار می‌گیرد؛ این مرحله را برانگیختگی می‌نامند. حساس‌شدن برای واکنش‌های DTH در انسان با عفونت میکروبی، از حساسیت تماسی با مواد شیمیایی ولی آنتی‌ژن‌های محیطی و یا با تزریق داخل درمی یا زیرجلدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی به‌وجود می‌آید (شکل ۶-۱۹). برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن موجب برانگیختگی واکنش می‌شود. برای نمونه، اگر عصاره پروتئین خالص‌شده (PPD) که آنتی‌ژن پروتئینی حاصل از **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس** است به افرادی که پیش‌تر در معرض **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس** قرار داشته‌اند تزریق شود، واکنش DTH به‌وجود می‌آید که واکنش توبرکولین نامیده می‌شود. یکی از کاربردهای گسترده آزمون پوستی توبرکولین مثبت، نشان دادن‌مدرکی از عفونت سل پیشین یا فعال می‌باشد.

مشخصه پاسخ DTH آن است طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت ظاهر می‌گردد. در حدود ۴ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن، نوتروفیل‌ها در اطراف وریدچه‌های پس‌مویرگی محل تزریق، جمع می‌شوند. در حدود ۱۲ ساعت بعد، سلول‌های T و مونوسیت‌های خونی در محل تزریق حضور می‌یابند و در اطراف وریدچه‌ها پخش می‌شوند (شکل ۷-۱۹). سلول‌های اندوتلیال که این وریدچه‌ها را می‌پوشانند، متورم می‌شوند، اندامک‌های درون سلولی ساخت مواد در آن‌ها افزایش می‌یابد و به ماکرومولکول‌های پلاسما نفوذپذیر می‌شوند. فیبرینوژن از رگ‌های خونی خارج می‌شود و در بافت‌های اطراف به فیبرین تبدیل می‌گردد. تجمع فیبرین و به میزان کم‌تر لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها در فضای بافت خارج رگی و اطراف محل تزریق موجب تورم و سفتی آن می‌شوند.

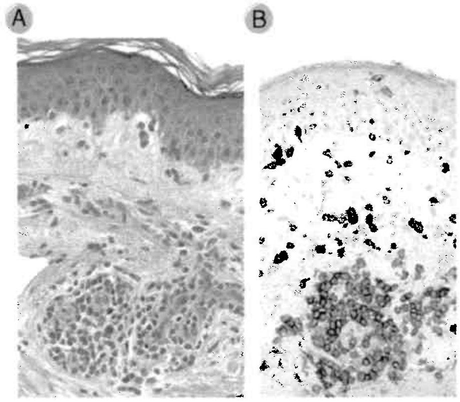
سفتی مشخصه DTH است که ۱۸ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن تشخیص دادنی است و طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق به اوج می‌رسد. در بالین، فقدان پاسخ‌های DTH بر ضد آنتی‌ژن‌هایی که در همه جا هستند و فرد با آن‌ها برخورد می‌کند (مانند آنتی‌ژن‌های **کاندیدا**) نشانه

1. Sensitization



شکل ۶-۱۹. واکنش ازدیاد حساسیت دیررس. عفونت و یا ایمن‌سازی (واکسیناسیون) موجب حساس‌سازی فرد می‌شود و در برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن عامل عفونی، واکنش ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) را بر می‌انگیزد. واکنش با سفتی همراه با قرمزی و تورم در محل برخورد آنتی‌ژن مشخص می‌شود که بعد از حدود ۴ ساعت قابل تشخیص است و در حدود ۴۸ ساعت به اوج خود می‌رسد.

نقص در کارکرد سلول‌های T است که به این حالت آنرژی گفته می‌شود (این نوع بی‌پاسخی سیستم ایمنی با آنرژی لنفوسیتی متفاوت است که سازوکاری برای حفظ تحمل بر

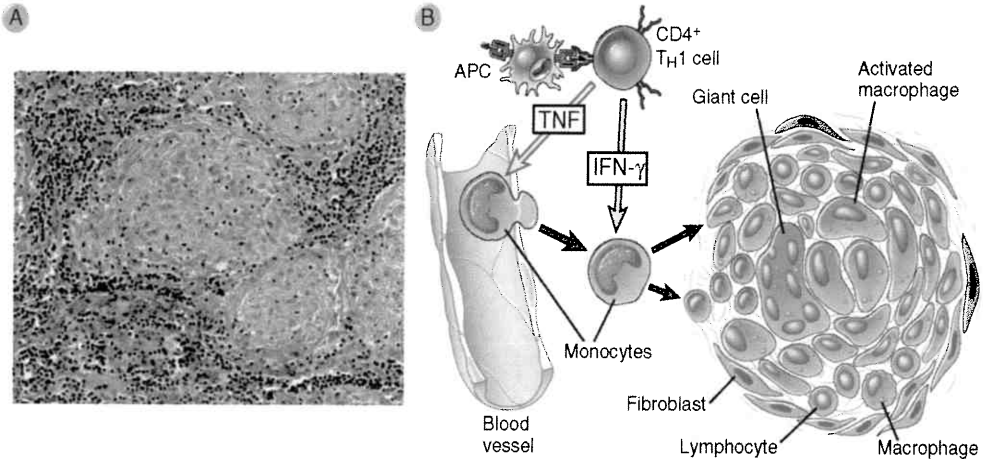


شکل ۷-۱۹. ریخت‌شناسی واکنش ازدیاد حساسیت دیررس (DTH). A. آزمایش آسیب‌شناسی بافتی واکنش در پوست در شکل ۶-۱۹ ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای را در اطراف رگ‌های درم نشان می‌دهد. در بزرگ‌نمایی بیش‌تر (نشان داده نشده است)، ارتشاح شامل لنفوسیت‌های و ماکروفاژهای فعال‌شده اطراف رگ‌های خونی کوچک می‌باشد که در آن سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده‌اند. **B.** رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی حضور بسیاری از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T را اثبات می‌کند.

ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی است و در فصل ۱۵ تشریح شده است).

اگرچه فرض بر این بود که DTH واکنش آسیب‌رسان با واسطه T_H1 است اما سلول‌های T دیگری نیز می‌توانند در این نوع التهاب نقش داشته باشند. در برخی از آسیب‌های ناشی از DTH، نوتروفیل سلول غالب است که این مسئله درگیری T_H17 را مطرح می‌کند. در برخی عفونت‌های انگلی کرمی، واکنش علیه تخم انگل منجر به ایجاد DTH با شرکت ائوزینوفیل‌ها می‌شود. در این موارد سایتوکاین‌های T_H2 نیز نقش دارند. سلول‌های $CD8^+$ T نیز می‌توانند IFN-γ تولید کنند و در برخی واکنش‌های DTH به‌ویژه در پوست شرکت کنند.

واکنش‌های DTH مزمن زمانی که پاسخ T_H1 به عفونت سبب فعال‌سازی ماکروفاژها می‌گردد، به‌وجود می‌آیند که نمی‌توانند میکروب‌های بلعیده شده را ریشه‌کن کنند. اگر میکروب‌ها در فضایی کوچک محصور شوند،



شکل ۸-۱۹. التهابی گرانولومایی. A. گره لنفی از بیمار مبتلا به سل که گرانولوما با ماکروفاژهای فعال‌شده سلول‌های چند هسته‌ای غول‌پیکر و لنفوسیت‌ها را دارد، در برخی گرانولوم‌ها ناحیه مرکزی نکروز وجود دارد. مطالعات ایمونوهیستوشیمی ثابت میکند لنفوسیت‌ها از نوع سلول T می‌باشند. **B.** سازوکارهای تشکیل گرانولوما سایتوکاین‌ها در تولید سلول‌های TH، فعال‌شدن ماکروفاژها و فراخوانی لکوسیت‌ها و فراخوانی لکوسیت‌ها نقش دارند. واکنش طولانی این نوع از ازدیاد حساسیت منجر به تشکیل گرانولوما می‌شود.

واکنش موجب تولید ندول‌هایی از بافت التهابی به نام گرانولوما می‌گردد (شکل ۸A-۱۹). واکنش‌های DTH مزمن با التهاب گرانولومایی مشخص می‌شوند که با اثر طولانی سایتوکاین‌ها ایجاد می‌شوند (شکل ۸B-۱۹). در این چنین واکنش‌هایی سلول‌های T فعال‌شده و ماکروفاژها به تولید سایتوکاین‌ها و عوامل رشد ادامه می‌دهند و به‌طور پیشرونده تغییرات در بافت موضعی و سلولی ایجاد می‌کنند. در نتیجه، به‌دنبال آسیب بافتی، بافت همبند (فیبروز) جایگزین می‌گردد. در واکنش‌های DTH مزمن، ماکروفاژهای فعال‌شده نیز در پاسخ به تداوم پیام‌های سایتوکاینی دچار تغییراتی می‌شوند. در این ماکروفاژها، سیتوپلاسم و اندامک‌های سیتوپلاسمی افزایش می‌یابند و در بررسی‌های بافت‌شناسی شبیه به سلول‌های اپی‌تلیال پوست به نظر می‌رسند و از این رو گاهی اوقات به آن‌ها سلول‌های اپی‌تلیوئید گفته می‌شود. ماکروفاژهای فعال‌شده ممکن است در هم ادغام شوند و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای را به‌وجود آورند. اگرچه هدف التهاب گرانولومایی محدود کردن عفونت است ولی هم‌چنین آسیب‌های بافتی قابل ملاحظه و اختلالات کارکردی به‌وجود می‌آورد.

التهاب گرنولومایی مشخصه پاسخ به برخی از میکروب‌های مقاوم نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و برخی قارچ‌ها است و نشان‌دهنده نوعی DTH مزمن با فیبروز است. بیش‌تر اختلالات تنفسی که در سل یا عفونت‌های قارچی مزمن مشاهده می‌شوند، به آثار سمی میکروب‌ها مربوط نمی‌شوند، بلکه در اثر جایگزینی بافت طبیعی ریه با بافت فیبروزی پدید می‌آیند.

بیماری‌های ایجادشده با لنفوسیت‌های T سلول‌کش

پاسخ‌های CTL به عفونت‌های ویروسی با کشتن سلول‌های آلوده احتمال دارد آسیب بافتی ایجاد کند، حتی اگر خودویروس آثار آسیب سلولی نداشته باشد. کارکرد اصلی فیزیولوژیک CTL‌ها، از بین بردن میکروب‌های درون سلولی به‌ویژه ویروس‌ها می‌باشد که موجب تخریب سلول‌های آلوده خواهد شد. بعضی از ویروس‌ها سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند؛ یعنی سایتوپاتیک هستند، در حالی‌که دیگر ویروس‌ها چنین ویژگی را ندارند. از آن‌جایی که سلول‌های CTL قادر به

تشخیص ویروس‌های سایتوپاتیک از غیرسایتوپاتیک نیستند، در نتیجه سلول‌های آلوده به ویروس‌های غیرسایتوپاتیک که برای میزبان نیز آسیب‌رسان نیستند را هم تخریب می‌کنند. نمونه‌هایی از عفونت ویروسی که در آن‌ها ضایعات نه به‌علت ویروس بلکه ناشی ازپاسخ‌های CTL میزبان هستند. از این گروه کوریومننژیت لنفوسیتی در موش و انواعی از هپاتیت ویروسی در انسان اهمیت دارند (بازگشت به فصل ۶).

رویکردهای درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک

یکی از تحسین برانگیزترین دستاوردهای ایمنی‌شناسی که به تازگی به‌دست آمده است، توسعه درمان‌های جدید براساس درک علوم پایه و کاربرد آن در بیماری‌های انسان بوده است. این درمان‌ها به چندین گروه گسترده تقسیم می‌شوند.

عوامل ضد التهابی

تکیه‌گاه درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت برای سال‌ها، داروهای ضدالتهابی به‌ویژه کورتیکواستروئیدها بوده است. هدف استفاده از این داروها، کاهش آسیب بافتی به‌خصوص مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی آسیب‌شناختی می‌باشد.

تخلیه سلول‌ها و آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال قادر به تخلیه همه لنفوسیت‌ها، فقط سلول‌های B و یا فقط سلول‌های T هستند. در فصل ۵، بعضی از آنتی‌بادی‌های تخلیه‌کننده در استفاده‌های بالینی را گردآوری کردیم (بازگشت به جدول ۳-۵). پیشرفت جدید و چشمگیر که موفقیت استفاده از آنتی‌بادی ضد CD20 (rituximab) که برای تخلیه لنفوسیت‌های B می‌باشد و برای درمان بیماری‌هایی به‌کار می‌رود که پیش‌تر فکر می‌کردند دلیل اولیه آن التهاب ناشی از سلول‌های T باشد. این درمان در برخی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و مالتیپل اسکلروزیس و دیگر اختلالات خودایمن میزبان به‌کار می‌رود. ممکن است اثربخشی anti-CD20 به‌علت نقش سلول‌های B در پاسخ‌های سلول T، به‌ویژه تولید و حفظ سلول‌های T خاطره، باشد.

پلاسمافرز برای حذف آنتی‌بادی‌های خودی و مجموعه‌های ایمنی به کار رفته است.

درمان ضد سایتوکاینی

بسیاری از التهاب‌های ناشی از سایتوکاین‌ها با آنتاگونیست‌های اختصاصی برای درمان بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری سلول T مورد هدف قرار گرفته‌اند (جدول ۵-۱۹). نخستین موفقیت با این دسته از عوامل زیست‌شناختی با نوع محلولی از گیرنده TNF یا آنتی‌بادی ضد TNF بوده است که به TNF متصل و آن را خنثی می‌کنند. این عوامل در درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بیماری کرون و بیماری پوستی پسوریازیس مفید بوده‌اند. آنتاگونیست‌های دیگر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1، زنجیره p40 که در Il-12 و IL-23 مشترک است، IL-6، IL-17 برای درمان بیماری‌های التهابی در حال استفاده و یا کارآزمایی‌های بالینی است.

عوامل مهارکننده برهم‌کنش‌های سلول ـ سلول و مهاجرت لکوسیتی

عواملی که کمک محرک B7 را مهار می‌کنند. برای درمان آرتریک روماتوئید آنتی بادی‌های ضد اینتگرین‌ها برای مهار مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها، به‌ویژه سیستم عصبی مرکزی (CNS)، در مالتیپل اسکلروزیس (MS) به‌کار می‌روند. یک عارضه نادر اما جدی در درمان با این آنتی‌بادی‌ها در همین فصل و در بحث MS گفته می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد لیگاند CD40، فعال‌سازی سلول‌های B با میانجی‌گری سلول‌های T و ماکروفاژها را مهار می‌کنند و در بیماری التهابی روده نیز مفید هستند ولی در بعضی از بیماران تحت درمان، ترومبوز ایجاد می‌شود، زیرا این مولکول در سطح پلاکت‌های انسان نیز بروز می‌کند (البته کارکرد آن مشخص نیست).

IgG درون وریدی

دوزهای بالای IgG درون وریدی (IVIG) مفیدی در برخی بیماری‌های ازدیاد حساسیت دارد. روشن نیست که این ماده چگونه التهاب ایمنی را سرکوب می‌نماید. احتمال دارد اتصال IgG به گیرنده‌های Fc مهاری بر سطح لنفوسیت B

جدول ۵-۱۹ نمونه‌هایی از آنتاگونیست‌های سایتوکاین‌ها در استفاده کلینیکی و با کاربرد آزمایشی		
سایتوکاین و گیرنده هدف	آثار بیولوژیک قابل پیش‌بینی از آنتاگونیست	بیماری‌های کلینیکی
TNF	مهار مهاجرت لکوسیت به جایگاه‌های التهابی	آرتریت روماتوئید پسوریازیس، بیماری التهابی روده
IL-1	مهار مهاجرت لکوسیت به جایگاه‌های التهابی	سندرم‌های خودالتهابی نادر، نقرس شدید، آرتریت روماتوئید
IL-6 و گیرنده IL-6	مهار التهاب و پاسخ‌های آنتی‌بادی؟	آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، آرتریت روماتوئید
IL-17	مهار فراونی لکوسیت‌ها به جایگاه‌های التهابی	آرتریت روماتوئید (در حال کارآزمایی)، پسوریازیس
زنجیره p40 از IL-12 و IL-23	مهار پاسخ‌های T_H1 و T_H17	بیماری التهابی روده، پسوریازیس
گیرنده IL-2 (CD25)	مهار تکثیر سلول T با میانجی‌گری IL-2	پس زدن حاد پیوند
IFN-α	ممکن است چندین اثر بر روی تمایز T_H1 داشته باشد، تولید آنتی‌بادی	لوپوس اریترروماتوز سیستمیک
IL-4/IL-13	مهار تمایز T_H2، تولید IgE	آسم
BAFF	کاهش بقای لنفوسیت‌های B	لوپوس اریتماتوز سیستمیک

(FcγRIIB) و هم‌چنین ماکروفاژها و مهار پاسخ‌های التهابی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۳). هم‌چنین ممکن است مولکول‌های IVIG در اتصال به گیرنده Fc جنینی (FcRn) با آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا رقابت کنند که در بالغین آنتی‌بادی‌ها را از تجزیه محافظت می‌کند (بازگشت به فصل ۵) و در نتیجه موجب کاهش نیمه عمر آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا می‌شود.

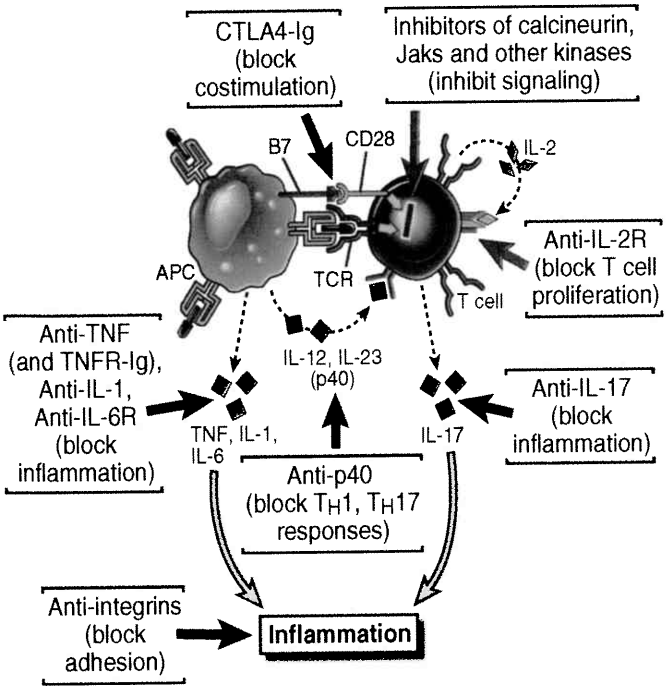
درمان‌ها بر پایه سلول T تنظیمی

به‌تازگی علاقه بسیار زیادی برای بهره‌گیری از دانشمان پیرامون سلول‌های T تنظیمی به منظور درمان بیماری التهابی، به‌وجود آمده است. کارآزمایی‌های بالینی بی‌شماری برای تخلیص سلول‌های Treg بیمار در حال انجام می‌باشند تا آن‌ها را در محیط کشت رشد داده و فعال کنند و دوباره آن‌ها را به بیماران بازگردانند. رویکرددیگر درمان بیماران با دوزهای پایین IL-2 می‌باشد که انتظار می‌رود سلول‌های Treg را بیش‌تر از سلول‌های اجرایی فعال و حفظ می‌کند.

کوشش‌های مداوم برای درمان اختصاصی‌تر، نظیر القای تحمل در کلون‌های لنفوسیتی ایجادکننده بیماری با تولید سلول‌های T تنظیم‌کننده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی نیز ادامه دارد. مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع I دو بیماری خودایمنی هستند که آنتی‌ژن‌های دخیل در آن‌ها شناسایی شده‌اند. در هر دو بیماری کارآزمایی بالینی، برای تجویز آنتی‌ژن‌ها (پپتیدهای پروتئین اصلی میلین و انسولین به ترتیب در MS و دیابت نوع I) به بیماران برای خاموش کردن پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آغاز شده است. خطر بسیاری از درمان‌هایی که ترکیبات گوناگونی از سیستم ایمنی را مهار می‌کند آن است که با کارکرد معمول سیستم ایمنی در سرکوب میکروب‌ها مداخله می‌کند و افراد را به عفونت‌های مستعد می‌سازد. تحمل اختصاصی به آنتی‌ژن با هدف قراردادن لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن از این مشکل جلوگیری می‌کند. این سازوکار کلی شبیه به درمان رد پیوند مشابه است (بازگشت به فصل ۱۷).

نمونه‌هایی از بیماری‌های ایمونولوژیک بیماری‌زایی و شیوه‌های درمانی

در ادامه مبحث در مورد بیماری‌زایی برخی از نمونه‌های بیماری‌های با میانجی‌گی آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T و هم‌چنین در مورد کاربردهای جدید درمانی در این بیماری‌ها توضیحاتی ارائه خواهند شد تا اصولی که پیش‌تر گفته شده‌اند، روشن گردند.



شکل ۹-۱۹. درمان‌های جدید برای بیماری‌های التهابی، به‌منظور هدف قرار دادن پاسخ‌های سلول‌های T. آنچه در تصویر نشان داده شده است جایگاه اثر بعضی از عوامل دارویی تازه‌ساز می‌باشند که اجزای مختلف پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند. بسیاری از این عوامل، سایتوکاین‌ها و گیرنده‌هایشان را هدف قرار می‌دهند. تخلیه سلول‌های B با anti-CD20 نیز ممن است پاسخ‌های آسیب‌رسان سلول T را کاهش دهند (نشان داده نشده است).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک: نمونه اصلی بیماری با میانجی‌گری مجموعه ایمنی

لوپوس بیماری خودایمنی چند سیستمی مزمن با دوره‌های بهبودی و عود مجدد است که به‌طور عمده زنان را با میزان بروز ۱ در ۷۰۰، بین سنین ۲۰ تا ۶۰ سالگی گرفتار می‌کند (به‌طور تقریبی ۱ در ۲۵۰ بین زنان سیاه‌پوست) و نسبت ابتلای زن به مرد ۱۰ به ۱ می‌باشد. عوارض اصلی بالینی شامل بثورات جلدی، التهاب مفصل و گلومرولونفریت هستند ولی آنمی‌همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و درگیری سیستم عصبی مرکزی نیز شایع می‌باشند. در بیماران مبتلا به SLE اتوآنتی‌بادی‌های هسته‌ای یافت می‌شوند. فراوان‌ترین آن‌ها، اتوآنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای به‌ویژه آنتی‌بادی ضد DNA می‌باشند. دیگر موارد شامل آنتی‌بادی‌های ضد ریبونوکلئوپروتئین‌ها، هیستون‌ها و آنتی‌ژن‌های هستک می‌باشند. مجموعه ایمنی تشکیل شده از این اتوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌های اختصاصی آن‌ها مسئول ایجاد گلومرولونفریت، آرتریت و واسکولیت در همه شریان‌های کوچک سراسر بدن می‌باشند. آنمی‌همولیتیک و ترومبوسیتوپنی به‌ترتیب در نتیجه تولید اتوآنتی‌بادی‌ها علیه گلبول‌های قرمز و پلاکت ایجاد می‌گردند. آزمون تشخیصی اصلی برای این بیماری حضور آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای[1] ***(ANA)*** است، آنتی‌بادی‌های ضد DNA دورشته‌ای طبیعی[2] ***(dsDNA)*** برای تشخیص SLE به‌طور کامل اختصاصی می‌باشند.

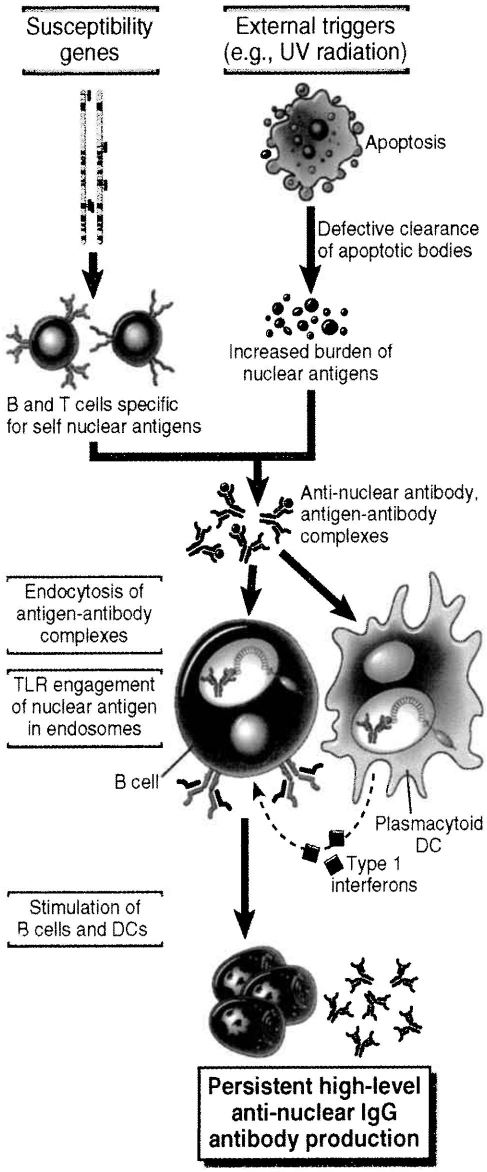
بیماری‌زایی لوپوس اریتماتوز سیستمیک

SLE بیماری پیچیده‌ای است که در آن عوامل محیطی و ژنتیکی در شکستن تحمل در لنفوسیت‌های B و T خودواکنش‌گر نقش دارند. در میان عوامل ژنتیکی آلل خاصی از HLA احتمال دارد که اهمیت داشته باشد. خطر نسبی ابتلا به بیماری برای افرادی که دارای HLA-DR2 یا HLA-DR3 هستند، ۲ تا ۳ برابر می‌باشد و اگر هر دو هاپلوتایپ موجود باشد خطر نسبی حدود ۵ برابر می‌شود. کمبودهای ژنتیکی پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان به‌خصوص C1q، C2 و یا C4 در ۵ درصد از بیماران مبتلا به SLE دیده می‌شود. کمبودهای کمپلمان منجر به

1. Anti-Nuclear Ab (ANA)
2. Anti-dsDNA

پاک‌سازی ناقص مجموعه ایمنی و سلول‌های آپوپتوز شده می‌شوند و هم‌چنین شکست تحمل سلول B مشاهده می‌شود یک پلی‌مورفیسم در گیرنده مهاری FcγRIIB در برخی بیماران گزارش شده است که این موضوع منجر به کنترل نامناسب فعال شدن سلول B و شکست در کاهش پاسخ‌های التهابی در سلول‌های ایمنی ذاتی می‌گردد. بسیاری از دیگر ژن‌ها با مطالعات همراهی گسترده ژنوم (GWAS) ردیابی شده‌اند و نقش بعضی از این‌ها مانند PTPN22 از فصل ۱۵ شرح داده شده است. هم‌چنین جهش‌های شناخته شده در TREX1 در ادامه بحث می‌شود. گمان می‌رود عوامل محیطی مانند نور فرابنفش (UT)، منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها و آزادسازی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای گردد.

دو مطالعه اخیر منجر به ارائه فرضیه‌های جدید در مورد بیماری‌زایی SLE شده است. نخست این‌که پژوهش در بیماران مشخص کرد که سلول‌های خونی دارای ویژگی مهم مولکولی هستند (از لحاظ الگوی بروز ژنی) که برخورد با اینترفرون‌های نوع I مانند IFN-α یک نوع اینترفرون نوع I که به‌طور عمده از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید ساخته می‌شود را در بیماران مبتلا به SLE نشان می‌دهد. بعضی مطالعات نشان می‌دهند که سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در بیماران SLE نیز مقادیر زیاد غیرطبیعی از IFN-α را تولید می‌کنند. دوم آن‌که، پژوهش‌ها در مدل‌های حیوانی نشان داده است که گیرنده‌های شبه Toll (TLR) که قادر به شناسایی RNA و DNA هستند، به‌ویژه TLR9 که DNA را شناسایی می‌کند، نقش مهمی در فعال‌شدن سلول‌های B به‌خصوص برای آنتی‌ژن‌های هسته‌ای ایفا می‌کند. براساس این یافته‌ها مدلی برای بیماری‌زایی SLE ارائه گردید (شکل ۱۰-۱۹). بر طبق این مدل تابش نور UV و دیگر مواد آسیب‌زای محیطی منجر به آپوپتوز سلول‌ها می‌شود. پاک‌سازی نامناسب هسته این سلول‌ها، تا حدودی به‌علت اختلال در سازوکارهای پاک‌سازی از طریق گیرنده‌ها و پروتئین‌های کمپلمان، منجر به تجمع حجم زیادی از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌گردد. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های مستعدکننده متنوعی برای لوپوس منجر به نقص توانایی در حفظ تحمل به خود در لنفوسیت‌های B و T می‌گردد زیرا لنفوسیت‌های



شکل ۱۰-۱۹. مدلی برای بیماری‌زایی لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE). در این مدل فرضی، ژن‌های مستعدکننده متفاوتی در روند حفظ تحمل به خود مداخله می‌کنند و محرک‌های محیطی منجر به پیدایش آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌کند نتیجه آن تولید آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی می‌باشد که فعال شدن سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B با واسطه TLR و اسیدهای نوکلئیک و تولید اینترفرون‌های نوع یک آن را تقویت می‌کنند.

خودواکنش‌گر فعال باقی می‌مانند. شکست تحمل سلول B ممکن است به‌علت عدم ویرایش گیرنده و یا حذف ناقص سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان یا تحمل محیطی ناقص باشد. سلول‌های B خودواکنش‌گر که تحمل نیافته‌اند، با آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی تحریک می‌شوند و آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌ها تولید می‌کنند. مجموعه آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc بر سطح سلول‌های دندریتیک و گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح سلول‌های B متصل می‌شود و احتمال دارد که وارد سلول شوند. اجزا اسید نوکلئیک به TLRهای اندوزومی متصل و سلول‌های B را تحریک می‌کند تا آنتی‌بادی خودی تولید نماید. سلول‌های دندریتیک به‌ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئیدی را فعال می‌کند تا با تولید IFN-α پاسخ ایمنی را بیش‌تر تقویت کند و آپوپتوز بیش‌تری را ایجاد نماید. پیامد نهایی، بروز چرخه‌هایی از آزادسازی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سیستم ایمنی خواهد بود که منجر به تولید آنتی‌بادی‌های خودی با میل ترکیبی زیاد می‌شود.

درمان‌های جدید برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک

پیشرفت‌هایی که به تازگی در فهم ما از SLE شکل گرفته است، منجر به رویکردهای درمانی تازه‌ای شده است. کارآزمایی‌های بالینی برای تعیین اثربخشی آنتی‌بادی‌های ضد IFN-α در این بیماری در حال بررسی است وتلاش می‌شود تا پیام‌های TLR که مورد توجه قرار گرفته‌اند، مهار شوند. توجه زیادی به تخلیه سلول‌های B با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین CD20 در سطح سلول‌های B شده است. یک آنتی‌بادی که عامل رشد سلول B (BAFF) را مهار می‌کند، هم‌اکنون برای درمان SLE مورد تأیید قرار گرفته است. کارآزمایی‌های محدودی داشته است. با این‌که تخلیه سلول‌های B از رونق نیافتاده است اما رویکردهای درمانی جدید مورد نیاز می‌باشد.

آرتریت روماتوئید (RA)

آرتریت روماتوئید (RA) بیماری التهابی است که مفاصل بزرگ و کوچک انتهایی بدن شامل، انگشتان دست و پا، مچ‌ها، شانه‌ها، زانوها و قوزک‌ها را گرفتار می‌کند. این بیماری با التهاب سینوویوم همراه با تخریب غضروف مفاصل و استخوان مشخص می‌شود، به‌صورتی که نمای آن از لحاظ ریخت‌شناسی نشان‌دهنده نوعی پاسخ ایمنی موضعی است. هر دو نوع پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در پیشرفت سینوویت (التهاب مفصل) نقش دارند. سلول‌های T_H1 و T_H17 $CD4^+$، لنفوسیت‌های B فعال‌شده، پلاسما سل‌ها، ماکروفاژها و هم‌چنین دیگر سلول‌های التهابی در سینوویوم ملتهب یافت می‌شوند و در موارد شدیدتر شاید فولیکول‌های لنفاوی که به‌طور کامل شکل گرفته‌اند و دارای مراکز زایا هستند نیز وجود داشته باشند. سایتوکاین‌های بسیاری شامل IL-1، IL-6، TNF، IL-17 و IFN-γ در مایع سینوویال (مفصلی) یافت شده‌اند. عقیده بر این است، سایتوکاین‌ها موجب فراخوانی لکوسیت‌هایی می‌شوند که فرآورده‌های آن‌ها آسیب بافتی ایجاد می‌ند و هم‌چنین موجب فعال‌شدن سلول‌های مقیم سینوویال می‌شوند تا آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند کلاژناز را تولید کنند. این آنزیم‌ها سبب تخریب غضروف، رباط‌ها و زردپی‌های (تاندون) مفاصل می‌گردند. تخریب استخوان در آرتریت روماتوئید ناشی از افزایش فعالیت استئوکلاست در مفاصل می‌باشد و شاید با تولید نوعی سایتوکاین از خانواده TNF یعنی لیگاند RANK (فعال‌کننده گیرنده NF-κB) با سلول‌های T فعال ارتباط داشته باشد. لیگاند RANK به RANK، عضوی از خانواده گیرنده TNF در سطح سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست، اتصال می‌یابد و باعث تمایز و فعال‌شدن این سلول‌ها می‌گردد. عوارض سیستمیک آرتریت روماتوئید شامل واسکولیت، که به‌طور احتمالی با مجموعه ایمنی به‌وجود آمده است، و نیز آسیب ریوی می‌باشد.

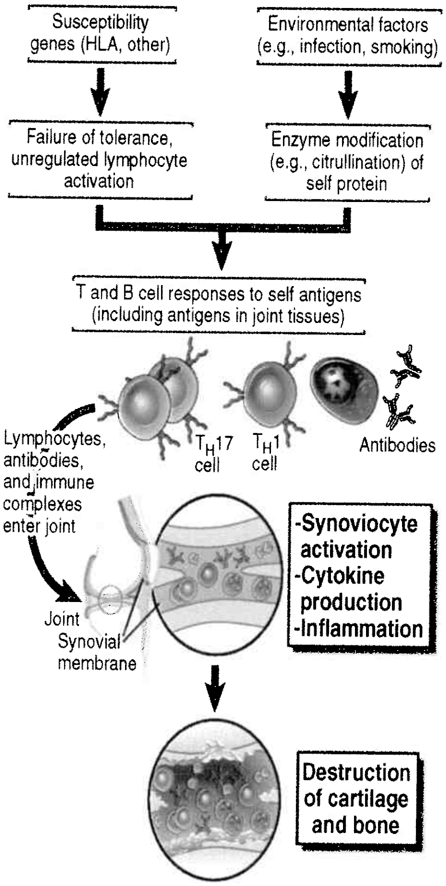
اگرچه بیشتر تأکید مطالعات RA، بر نقش سلول T در بیماری آرتریت روماتوئید بوده است، آنتی‌بادی‌ها نیز می‌توانند در تخریب مفاصل شرکت داشته باشند. سلول‌های B فعال‌شده و پلاسماسل‌ها، اغلب در سینوویال مفاصل آسیب‌دیده حضور دارند. بیماران به‌وفور دارای آنتی‌بادی‌های IgM و یا IgG در گردش هستند که با ناحیه Fc (و به‌ندرت Fab) از آنتی‌بادی‌های IgG خودی واکنش می‌دهند. این اتوآنتی‌بادی‌ها عامل روماتوئیدی نامیده می‌شوند و از آن‌ها در آزمون‌های تشخیصی برای آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. عوامل روماتوئیدی ممکن

است در تشکیل مجموعه ایمنی زیان‌آور شرکت کنند اما نقش بیماری‌زایی آن‌ها مشخص نشده است. نوعی دیگر از آنتی‌بادی‌ها که در حداقل ۷۰ درصد از بیماران تشخیص داده شده است. برای پپتیدهای حلقوی سیترولینه (CCP) اختصاصی می‌باشند و پپتیدها از پروتئین‌های مشخصی که در یک محیط التهابی با تبدیل آنزیمی آرژنین به سیترولین تولید می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های به اصطلاح Anti-CCP به‌عنوان نوعی شاخص تشخیصی برای این بیماری محسوب می‌شوند و ممکن است در آسیب بافتی نقش داشته باشند.

بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید

هم‌چون دیگر بیماری‌های خودایمن، آرتریت روماتوئید، بیماری پیچیده‌ای است که در آن عوامل محیطی و ژنتیکی منجر به شکست تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. اختصاصی بودن سلول‌های B و T نامعلوم است زیرا بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید به‌طور واضح نیست. اگرچه هر دو سلول B و T که پپتیدهای سیترولینه را شناسایی می‌کنند، مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید با هاپلوتایپ HLA-DR4 مرتبط است. به‌تازگی مطالعات پیوستگی (linkage) و GWAS، تعدادی از ژن‌هایی را که پلی‌مورفیسم در آن‌ها با RA در ارتباط است، مشخص ساخته‌اند. به‌نظر می‌رسد که این بیماری با ژن رمزکننده تیروزین فسفاتاز PTPN22 ارتباط‌ها وجود دارد، اما نقش این آنزیم در تنظیم لنفوسیت‌ها بسیار کم شناخته شده است (بازگشت به فصل ۵).

شناسایی پاسخ‌های ایمنی Anti-CCP منجر به شکل‌گیری ایده‌های جدیدی درباره بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید شده است (شکل ۱۱-۱۹). بر طبق یک مدل، آسیب‌های محیطی مانند کشیدن سیگار و برخی عفونت‌ها منجر به سیترولینه‌کردن پروتئین‌های خودی می‌شود که در نتیجه اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی جدیدی تولید می‌گردد. در افراد مستعد از نظر ژنتیکی، تحمل به این اپی‌توپ‌ها وجود ندارد و منجر به پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T بر ضد پروتئین‌های تغییر یافته می‌شود. اگر این پروتئین‌های تغییر یافته می‌شود. اگر این پروتئین‌های تغییر یافته خودی در مفاصل نیز وجود داشته باشند، سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها



شکل ۱۱-۱۹. مدلی برای بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید. بر طبق این مدل، پروتئین‌های سیترولینه شده که با محرک‌های محیطی ایجاد می‌شوند موجب تحریک پاسخ سلول T و آنتی‌بادی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی می‌شود. سلول‌های T و آنتی‌بادی‌های در مفاصل به پروتئین‌های خود پاسخ می‌دهند و ایجاد آسیب بافتی به‌خصوص با تولید سایتوکاین‌ها و هم‌چنین از راه سازوکارهای اجرایی وابسته به آنتی‌بادی می‌کنند. تغییرات پروتئین غیر از سیترولینه شدن ممکن است به همین نتیجه منجر شود.

به مفاصل حمله می‌کنند. سلول‌های T_H17 و شاید T_H1 سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که موجب فراخوانی لکوسیت‌ها به مفاصل می‌شوند و سلول‌های سینوویال را فعال می‌کنند تا کلاژناز و دیگر آنزیم‌ها را تولید نمایند. در پیامد نهایی آن است که، تخریب پیش‌رونده غضروف و

استخوان رخ می‌دهد. پاسخ‌های ایمنی مزمن در مفاصل می‌تواند به اندازه‌ای قوی باشد که بافت‌های لنفوئید ثالثیه (tertiary) را در سینوویوم تشکیل دهد و واکنش‌های التهابی ناحیه‌ای را ایجاد می‌نمایند.

درمان‌های جدید برای آرتریت روماتوئید

درک نقش مرکزی سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در این بیماری منجر به پیشرفت‌های قابل توجهی دردرمان شده است که در آن مولکول‌های اختصاصی براساس درک علمی از آن، مورد هدف قرار می‌گیرند. از این درمان‌ها، اصلی‌ترین آن آنتاگونیست‌هایی بر ضد TNF می‌باشند که موجب تغییر پیشروی بیماری از تخریب مفاصل به نوعی التهاب آرام اما مزمن قابل کنترل می‌شود. طی ۵ تا ۱۰ سال گذشته، درمان‌های هدفمند و متنوع دیگری ایجاد شده‌اند که با نگرش به‌علت بیماری‌زایی این بیماری فراهم آمده‌اند. مهار سایتوکاین‌ها به‌غیر از TNF، مانند آنتی‌بادی مهارکننده گیرنده IL-6، آنتاگونیست IL-1 و مولکول‌های کوچک مهارکننده پیام‌رسانی JAK (یک میانجی مهم در پیام‌رسانی درون سلولی که در گیرنده‌های سایتوکاین‌های متنوعی حضور دارد) کارآمد بوده است. با مهار تحریک کمکی B7:CD28 به کمک داروی CTLA-Ig که یک پروتئین حاصل از ادغام دمین خارج سلولی CTLA-4 با بخش Fc یک مولکول IgG می‌باشد و به B7 متصل می‌شود، فعال‌شدن سلول T مهار شده است (بازگشت به فصل ۹). تخلیه سلول B با آنتی‌بادی anti-CD20 نیز کارآمد گزارش شده است، اگرچه سازوکارهای خفته در پس این اثر به‌خوبی شناخته نشده است.

مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) بیماری خودایمنی سیستم اعصاب مرکزی (CNS) است که در آن سلول‌های T $CD4^+$ از زیر کلاس‌های T_H1 و T_H17 بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی میلین واکنش می‌دهند، این روندها منجر به ایجاد التهاب در سیستم اعصاب مرکزی با فعال‌شدن ماکروفاژها در اطراف اعصاب در مغز و طناب نخاعی، تخریب میلین، اختلالات هدایت عصبی و نقص‌های عصبی دیگر خواهند شد. این بیماری شایع‌ترین بیماری مربوط به اعصاب در جوانان است. در یافته‌های آسیب‌شناسی، التهاب در ماده سفید سیستم اعصاب مرکزی و از دست رفتن میلین ثانویه به التهاب مشاهده می‌شود. مالتیپل اسکلروزیس از نظر علائم بالینی با ضعف، فلج و علائم چشمی همراه می‌باشند که با تشدید و تخفیف همراه است. تصویربرداری از CNS در بیماران فعال، تشکیل ضایعات جدید را نشان می‌دهد.

بیماری با آنسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) در موش، موش صحرایی، خوکچه هندی و نخستی‌ها ارزیابی می‌شود و این حیوانات از بهترین مدل‌های تجربی شناخته شده از بیماری خودایمنی مختص عضو هستند که به‌طور عمده با لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شوند. مدل EAE یا ایمن کردن حیوان با آنتی‌ژن‌هایی که به‌طور طبیعی در میلین سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند، مانند پروتئین اصلی میلین، پروتئولیپید پروتئین و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین همراه با همیارهای حاوی مایکوباکتریوم کشته‌شده با حرارت که برای تحریک پاسخ قوی سلول T مورد نیاز است، ایجاد کرد. نزدیک به ۱ الی ۲ هفته پس از ایمنی‌زایی، حیوانات به آنسفالومیلیت مبتلا می‌شوند که با ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها در اطراف رگ ماده سفید CNS و به‌دنبال آن از بین رفتن میلین مشخص می‌شوند. پلاک‌های عصبی ملایم و خود محدود و یا مزمن و عودکننده هستند. این پلاک‌ها منجر به فلج پیش‌رونده و یا حملات عود و بهبودی شوند. بیماری از حیوانات بیمار با انتقال سلول‌های T به حیوانات سالم نیز قابل انتقال است. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های میلینی در بیماران و هم‌چنین مدل‌های حیوانی مشخص شده است، اما اهمیت آسیب‌شناختی این آنتی‌بادی‌ها اثبات نشده است.

بیماری‌زایی مالتیپل اسکلروزیس

شواهد بسیاری وجود دارد که در موش، EAE با سلول‌های اختصاصی T_H1 و T_H17 $CD4^+$ برای آنتی‌ژن‌های پروتئین در میلین ایجاد می‌شود. بیماری MS شبیه به بیماری‌های تجربی و با سلول‌های T_H1 و T_H17 اختصاصی میلین ایجاد می‌شود و این سلول‌ها در بیماران مبتلا تشخیص داده شده‌اند و از گردش خون و CNS افراد بیمار جداسازی می‌شوند. چگونگی فعال‌شدن این سلول‌ها

در بیماران در حد یک معما باقی مانده است. تصور می‌شود وجود نوعی عفونت، به احتمال خیلی زیاد عفونت‌های ویروسی، سلول‌های T خودواکنش‌گر خودی بر ضد میلین به‌واسطه شباهت مولکولی را فعال می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۵). ممکن است تحمل به خود شکسته شود که شاید به‌علت حضور ژن‌های مستعدکننده باشد. احتمال ابتلا به بیماری MS در دوقلوهای همسان ۲۵ تا ۳۰ درصد است، در حالی که احتمال ابتلا در دوقلوهای غیرهمسان ۶ درصد است. این امر نشان‌دهنده اثر عوامل ژنتیکی در پیشرفت بیماری است و نیز نشان می‌دهد که ژنتیک می‌تواند به تنهایی در بخشی از خطر ابتلا به بیماری شرکت کند. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی همراه با MS شامل جایگاه HLA با HLA-DRB1*1501 قوی‌ترین ارتباط را دارد. مطالعات همراهی گسترده ژنوم و دیگر آنالیزهای ژنومی، بیش از ۱۰۰ واریانت ژنتیکی راکه با خطر بروز بیماری همکاری دارند را مشخص کرده‌اند؛ بیش‌تر این نقشه‌های ژنی در رابطه با کارکردهای سیستم ایمنی بوده است. یک مورد جالب در ارتباط با یک پلی‌مورفیسم در ناحیه غیررمزکننده ژن زنجیره α گیرنده IL-2 یعنی CD25 می‌باشد. این پلی‌مورفیسم ممکن است تولید و حفظ سلول‌های T اجرایی و/یا T تنظیمی را تغییر دهد. دیگر مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که در بیماران MS، حفظ سلول‌های T تنظیمی در خون محیطی دچار نقص می‌باشد اما این که تا چه اندازه این امر با شکست در تحمل به خود مشارکت دارد، هنوز مشخص نشده است. هرگاه سلول‌های T اختصاصی میلین فعال می‌شوند، به CNS مهاجرت می‌کنند. در آن‌جا با پروتئین‌های میلین برخورد می‌نمایند و سایتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها و سلول‌های T بیش‌تری را فراخوانی و فعال می‌کنند که منجر به تخریب میلین می‌شوند. مطالعات EAE، پیشنهاد می‌کنند که بیماری با فرآیندی به نام پخش شدن اپی‌توپ[1] گسترش می‌یابد (بازگشت به فصل ۱۵). تخریب بافتی منجر به آزادسازی آنتی‌ژن‌های پروتئینی جدیدی می‌شود و موجب بروز اپی‌توپ‌های جدید و از پیش پنهان شده می‌گردد که سلول‌های T خودواکنش‌گر بیش‌تری را فعال می‌کند.

درمان‌های جدید برای مالتیپل اسکلروزیس

در گذشته ایمونوتراپی برای MS براساس یافته‌هایی بوده است که اساس علمی آن به‌خوبی شناخته نشده بود. این درمان‌ها شامل تجویز اینترفرون بتا، که ممکن است پاسخ سایتوکاینی را تغییر دهد، و درمان با پلیمر تصادفی از چهار اسیدآمینه که به مولکول HLA متصل می‌شود و ارائه آنتی‌ژن را مهار می‌کند، تشکیل شده است. اگرچه به‌تازگی چندین درمان جدید به‌منظور تغییر در سیستم ایمنی، ابداع شده است. یکی از آن‌ها آنتی‌بادی بر ضد اینتگرین VLA-4 (بازگشت به فصل ۳) برای مهار مهاجرت لکوسیت‌ها به CNS مورد استفاده قرار گرفته است و سودمندی آن در بیماران نشان داده شده است. اگرچه درتعداد کمی از بیماران این درمان منجر به فعال‌شدن مجدد عفونت ویروسی JC نهفته می‌شود که در نتیجه، بیماری CNS شدید و گاهی اوقات کشنده خواهد شد. داروی دیگری که به‌تازگی تأیید شده است موجب تداخل در مهاجرت لکوسیتی می‌گردد. دارویی که فینگولیمود (FTY720) نامیده می‌شود، مسیر خروجی سلول‌های T از گره‌های لنفاوی وابسته به اسفنگوزین ۱- فسفات را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۳). تخلیه زیرگروه بزرگی از سلول‌های B بیماران با anti-CD20 ازلحاظ درمانی مفید بوده است. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند مانند دیگر APC ها نقش‌مهمی در فعال کردن سلول‌های T بیماری‌زا، داشته باشند. از آن‌جا که پروتئین اصلی میلین (MBP) به‌عنوان یک آنتی‌ژن خودی مهم شناخته شده است که در MS آماج پاسخ ایمنی می‌باشد، بنابراین امید بسیار زیادی وجود دارد که تجویز پپتیدهای MBP بتواند تحمل اختصاصی‌آنتی‌ژن را به‌وجود آورد یا این که سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای این آنتی‌ژن را القا کند. هم‌چنین یافته برجسته دیگر آن است که بیشتر این درمان‌ها برای مراحل اولیه MS، کارآمد می‌باشند. در این بیماران التهاب دیده می‌شود اما مرحله پیش‌رونده MS که با تخریب عصبی شناخته شده و موجب از کار افتادگی دائم می‌شود، دیده‌نمی‌شود. چنین درکی از بیماری منجر به ساخت داروهای جدید برای بازیابی میلین‌سازی و ترمیم آکسون‌ها و نورون‌های آسیب‌دیده، می‌گردد.

---

1. Epitope spreading

دیابت شیرین نوع یک

دیابت شیرین نوع یک که پیش‌تر دیابت شیرین وابسته به انسولین نامیده می‌شد، بیماری متابولیک چند سیستمی است که ناشی از اختلال در تولید انسولین می‌باشد و در حدود ۰/۲ درصد از جمعیت ایالات متحده را گرفتار می‌کند. نقطه اوج شروع بیماری در جمعیت، در سنین ۱۱ تا ۱۲ سالگی است. به نظر بروز بیماری در حال افزایش می‌باشد. این بیماری با افزایش قندخون و کتواسیدوز شناخته می‌شود. عوارض مزمن دیابت نوع یک شامل آترواسکلروز پیش‌رونده شریان‌ها است که می‌تواند منجر به نکروز ایسکمیک عضلات و اعضای داخلی شود، هم‌چنین انسدادمیکروواسکولر سبب آسیب به شبکیه، گلومرول‌های کلیه و اعصاب محیطی می‌گردد. این بیماران دچار نقص در تولید انسولین ناشی از تخریب سلول‌های بتای مولد انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس می‌باشند و درمان با جایگزینی مداوم هورمون ضروری است. به‌طور معمول سال‌های بسیار زیادی بین آغاز خودایمنی و آشکارشدن علائم بالینی بیماری، فاصله وجود دارد زیرا پیش از آن که تظاهرات بالینی نمایان شوند، باید ۹۰٪ یا بیش‌تر جزایر پانکراس تخریب شده باشند.

بیماری‌زایی دیابت نوع یک

چندین سازوکار در تخریب سلول‌های بتا شرکت می‌کنند، که شامل التهاب ناشی از واکنش سلول‌های $CD4^+$ T_H1 با آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (شامل انسولین)، تخریب سلول‌های جزیره‌ای با میانجی‌گری CTLها، تولید موضعی سایتوکاین‌ها (TNF و IL-1)، که به سلول‌های جزیره‌ای آسیب می‌رسانند، و اتوآنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های جزیره‌ای می‌باشند. در موارد اندکی که ضایعات پانکراس در مراحل فعال اولیه بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نکروز سلولی و ارتشاح لنفوسیتی شامل هر دو گروه سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ مشاهده می‌شود. این ضایعه را انسولیت می‌نامند. در خون این بیماران، اتوآنتی‌بادی بر ضد سلول‌های جزیره‌ای و انسولین نیز شناسایی شده است. در کودکان مستعد که بیماری دیابت هنوز به‌طور کلینیکی آشکار نشده است (مانند خویشاوندان بیماران)، حضور آنتی‌بادی بر ضد سلول‌های جزیره پیش‌آگهی دهنده پیشرفت دیابت نوع یک است، این مطلب نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های جزایر، بیماری‌زا می‌باشند. مدل حیوانی تجربی از این بیماری موش‌های دیابتیک غیرچاق (NOD) است که در آن‌ها دیابت خودبه‌خودی ایجاد می‌شود. در این مدل شواهد بسیاری در بقا و کارکرد ناقص سلول‌های T تنظیمی و هم‌چنین مقاومت سلول‌های T اجرایی در برابر سرکوب شدن است.

ژن‌های متعددی در دیابت نوع یک دخالت دارند. توجه بسیاری به نقش ژن‌های HLA شده است. ۹۰ الی ۹۵ درصد از سفیدپوستان مبتلا به دیابت نوع یک دارای DR3 هستند که در افراد سالم این نسبت ۵ درصد است. چندین ژن غیر HLA نیز با این بیماری در ارتباط هستند.یکی از نخستین ژن‌های شناخته‌شده انسولین است که توالی‌های تکراری پشت سر هم در ناحیه راه‌انداز (پروموتر) آن با استعداد ابتلا به بیماری در ارتباط است؛ سازوکار این رابطه مشخص نیست. این سازوکار می‌تواند به میزان بروز انسولین در تیموس مرتبط باشد که مشخص می‌کنند سلول‌های T اختصاصی انسولین در هنگام تکامل حذف خواهند شد (گزینش منفی) چندین پلی‌مورفیسم دیگر در بیماران و مدل موش NOD شناخته شده‌اند که شامل ژن‌های CD25 و IL-2 است. نتایج کارکردی نشان داده‌اند که پیش از ایجاد دیابت نوع یک عفونت‌های ویروسی (مانند کوکساکی ویروس B4) رخ می‌دهند که شاید با ایجاد التهاب، آسیب سلولی و بروز محرک‌های کمکی و آغاز پاسخ خودایمنی را هدایت می‌کند.

اگرچه داده‌های اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که عفونت‌های پی‌درپی سبب ایجاد محافظت بر ضد دیابت نوع یک می‌شوند که با داده‌های حاصل از مدل موشی NOD مشابه است. در حقیقت تأکید شده است که یکی از دلایل افزایش میزان بروز دیابت نوع یک در کشورهای توسعه یافته کنترل بیماری‌های عفونی است.

درمان‌های جدید برای دیابت نوع یک

جذاب‌ترین شیوه‌های درمانی جدید برای دیابت نوع یک بر ایجاد تحمل متمرکز هستند که با پپتیدهای ایجادکننده دیابت از آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (مانند انسولین) و یا تولید و یا تجویز سلول‌های T تنظیمی به بیماران ایجاد

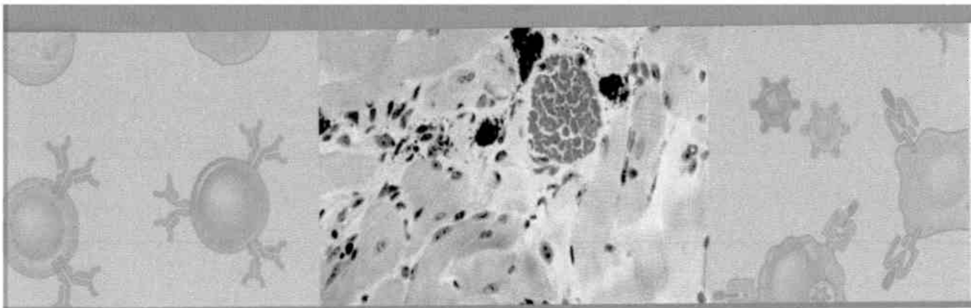
می‌شود. این کارآزمایی‌های بالینی در ابتدای راه خود هستند.

بیماری التهابی روده (IBD)

بیماری التهابی روده شامل دو بیماری کرون و کولیت اولسراتیو است که در آنها التهاب ناشی از سلول T آسیب روده‌ای ایجاد می‌نماید. بیماری کرون با التهاب مزمن وتخریب دیواره روده شناخته می‌شود که همراه با تشکیل مداوم فیستول‌ها می‌باشد. در کولیت اولسراتیو زخم‌ها بزرگ‌تر بوده و به مخاط محدود شده‌اند و شامل زخم‌هایی با بستر مرکزی از التهاب هستند. بیماری‌زایی بیماری التهابی روده در فصل ۱۴ توضیح داده شده است. درمان‌های جدید برای این بیماری‌ها شامل آنتی‌بادی‌ها بر ضد TNF و زنجیره p40 از IL-12 و IL-23 است.

چکیده

- اختلالات ناشی از پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی را بیماری ازدیاد حساسیت می‌نامند. پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا ممکن است پاسخ‌های خودایمنی باشند که بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی هدایت می‌شوند و یا پاسخ‌های تشدید یافته و کنترل‌نشده (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) به آنتی‌ژن‌های بیگانه باشند.
- بیماری‌های ازدیاد حساسیت ممکن است در نتیجه آنتی‌بادی‌هایی باشند که به سلول‌ها و بافت‌ها متصل می‌شوند (ازدیاد حساسیت نوع II) یا مجموعه‌های ایمنی در گردش خون باشند که در بافت‌ها رسوب می‌کنند (نوع III) یا لنفوسیت‌های T واکنشگر با آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌ها باشند (نوع IV). واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (فوری) (نوع I) سبب بیماری‌های آلرژیک می‌باشد که در فصل ۲۰ شرح داده می‌شوند.
- سازوکار اجرایی آسیب بافتی ناشی از آنتی‌بادی شامل فعال‌شدن کمپلمان و التهاب با میانجی‌گری گیرنده Fc خواهند بود. برخی آنتی‌بادی‌ها با تداخل در فعالیت طبیعی سلولی، بدون ایجاد آسیب بافتی، بیماری‌زا ایجاد می‌نمایند.
- سازوکارهای اجرایی آسیب بافتی ناشی از سلول T، واکنش‌های التهابی ایجادشده با سایتوکاین‌های مترشحه، به‌طور عمده T_H1 و T_H17 $CD4^+$ و هم‌چنین تخریب سلولی با CTLها می‌باشند. واکنش ناشی از سلول T، ازدیاد حساسیت نوع دیررس یا DTH است که با فعال‌شدن سلول‌های T از قبل تحریک‌شده و تولید سایتوکاین‌هایی که لکوسیت‌های گوناگونی رابه محل فرا می‌خوانند و فعال می‌کنند به‌ویژه ماکروفاژها ایجاد می‌گردند.
- درمان‌های رایج بیماری‌های خودایمنی، کاهش فعالیت پاسخ ایمنی یا نتایج زیان‌آور واکنش‌های خودایمنی را مورد هدف قرار می‌دهند. هدف درمانی، بر مهارکردن پاسخ‌های اختصاصی لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد تحمل در این سلول‌ها متمرکز می‌باشد.
- بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع یک، بسیاری از سازوکارهای اجرایی که آسیب بافتی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت ایجاد می‌نمایند و اثر ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی در پیشرفت خودایمنی را نشان می‌دهند.



فصل

۲۰

آلرژی‌ها

بیماری‌های انسانی گوناگونی به‌علت پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی ایجاد می‌شوند که سلول‌های T کمکی تولیدکننده سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13، IgE، ماست‌سل و ائوزینوفیل‌ها را درگیر می‌کنند. در مرحله اجرایی این پاسخ‌ها ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها به‌سرعت فعال‌شده و میانجی‌هایی را ترشح می‌کنند که موجب افزایش نفوذپذیری (تراوایی) رگ‌ها، گشادی رگ‌ها و انقباض نای‌ها (برونش‌ها) و عضلات صاف احشایی می‌شوند. این واکنش ازدیاد حساسیت (فوری)[1] نامیده می‌شود، زیرا به سرعت شروع می‌شود، طی چند دقیقه پس از چالش آنتی‌ژنی (فوری) و دارای پیامدهای آسیب‌شناختی مهمی می‌باشند (ازدیاد حساسیت). به‌دنبال پاسخ فوری، یک مرحله التهابی که با سرعت کمتری ایجاد می‌شود و واکنش‌های مرحله دیررس[2] (DTH) نامیده می‌شود، شکل می‌گیرد که مشخصه آن تجمع نوتروفیل‌ها،

1. Immediate hyper sensitivity

2. Delayed type hypersensitivity

ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها می‌باشد (واژه ازدیاد حساسیت زودرس به‌طور معمول برای توصیف ترکیبی واکنش‌های زودرس و دیررس به‌کار می‌رود). در پزشکی بالینی به‌طور رایج به این واکنش، آلرژی یا آتوپی[1] گفته می‌شود و بیماری‌های مرتبط با آن را بیماری‌های آلرژیک، آتوپیک یا ازدیاد حساسیت می‌گویند. بروز پی‌درپی چنین واکنش‌هایی می‌تواند منجر به بیماری‌های مزمن آلرژیک همراه با تخریب بافتی و ترمیم مجدد شود.

اگرچه نخست آتوپی به معنی «غیرمعمول» به‌کار رفت اما در حال حاضر ما می‌دانیم که آلرژی شایع‌ترین اختلال ایمنی است. به‌طور تقریبی ۲۰ درصد افراد در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. این فصل بر واکنش‌های ایمنی خفته در پس بیماری‌های آلرژی تمرکز دارد. در ادامه به‌ترتیب رویدادهایی خواهیم پرداخت که منجر به فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و نقش میانجی‌های گوناگون آن‌ها در ازدیاد حساسیت زودرس (فوری) می‌شوند. سپس برخی سندرم‌های بالینی مرتبط با واکنش‌های وابسته به IgE و ماست‌سل و اصول درمان این‌گونه بیماری‌ها بیان می‌شود. سرانجام بحث را با بیان نقش فیزیولوژیک واکنش‌های با واسطه IgE در دفاع میزبان خاتمه خواهیمداد.

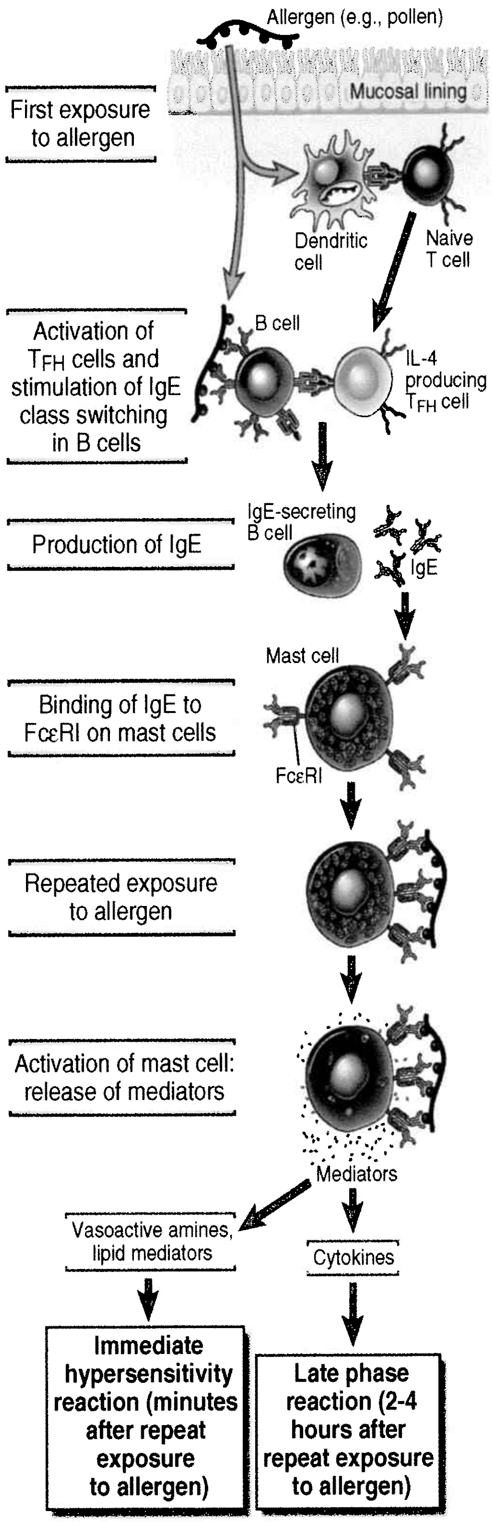
مروری کلی بر واکنش‌های آلرژی وابسته به IgE

همه واکنش‌های آلرژیک در ویژگی‌های کلی مشترک می‌باشند، هر چند که از نظر آنتی‌ژن محرک این واکنش‌ها و تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی به‌طور قابل توجهی با یکدیگر فرق دارند.

- ***نشانه بارز بیماری‌های آلرژن تولید آنتی‌بادی IgE است که وابسته به فعال شدن سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-4 می‌باشد.*** در حالی که افراد سالم به آنتی‌ژن‌های شایع محیط اطراف یا پاسخ نمی‌دهند و یا دارای سلول‌های T و یا آنتی‌بادی‌های بی‌ضرری در مقابل آنتی‌ژن‌های مزبور هستند، افراد آتوپیک پاسخ‌های سلول T کمکی تولیدکننده IL-4 قوی از خود نشان می‌دهند و در مقابل مواد بالقوه آلرژی را IgE تولید می‌کنند.
- ***ترتیب معمولی رویدادها در ازدیاد حساسیت زودرس شامل موارد زیر است: تماس با آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیت‌های (سلول‌های T_H2، سلول‌های T کمکی فولیکولی تولیدکننده IL-4 [T_{FH}] و سلول B) اختصاصی برای آنتی‌ژن، تولید آنتی‌بادی IgE، اتصال آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc ماست‌سل‌ها و سرانجام تحریک ماست سل در اثر تماس مجدد با آنتی‌ژن که پیامد آن رهاشدن میانجی‌های شیمیایی از ماست سل و واکنش آسیب‌شناختی متعاقب آن می‌باشد*** (شکل ۱-۲۰). اتصال IgE به ماست‌سل‌ها هم‌چنین ***حساس‌سازی***[2] نیز نامیده می‌شود، زیرا ماست‌سل‌های پوشیده از IgE آماده فعال‌شدن در مواجهه با آنتی‌ژن هستند (یعنی آن‌ها حساس به آنتی‌ژن می‌باشند). در بخش‌های بعد هر کدام از این مراحل شرح داده خواهد شد.
- ***آلرژی یک بیماری شاخص با میانجی‌گری سلول T_H2 می‌باشد. بسیاری از رویدادهای اولیه و ویژگی‌های آسیب‌شناختی واکنش‌ها با سایتوکاین‌های T_H2 آغاز می‌شوند که ممکن است از سلول‌های T_{FH} موجود در اعضای لنفوئید ونیز سلول‌های T_H2 کلاسیک بافت‌ها، ساخته شوند.*** این حالت با ازدیاد حساسیت نوع دیررس که تا حد زیادی یک واکنش ایمنی با میانجی‌گری سلول T_H1 می‌باشد، فرق دارد.
- ***تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی آلرژی شامل واکنش رگی و عضلات صاف می‌باشد که به‌سرعت پس از تماس مجدد با آنتی‌ژن (ازدیاد حساسیت زودرس) ایجاد می‌شود، و واکنش مرحله دیررس که به‌طور عمده التهابی می‌باشد، تشکیل شده است.*** این واکنش‌ها ممکن است در اثر فعال‌شدن ماست‌سل‌ها با واسطه IgE ایجاد شوند با وجود این میانجی‌های مختلفی مسئول ایجاد واکنش‌های مرحله زودرس و دیررس می‌باشند. از آن‌جایی که ماست‌سل‌ها در همه بافت‌های همبند و زیر همه سطوح اپی‌تلیال وجود دارند، بنابراین این نواحی

---

1. Atopy
2. Sensitization



شکل ۱-۲۰. ترتیب رویدادهای واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس، با ورود یک آلرژن آغاز می‌شود که پاسخ‌های سلول T تولیدکننده IL-4 و تولید IgE را تحریک می‌کند. IgE با اتصال به FcεRI، ماست‌سل‌ها را حساس می‌کند و برخورد مجدد با همان آلرژن، ماست‌سل‌ها را برای ترشح میانجی‌های خود فعال می‌کند که مسئول واکنش‌های آسیب‌شناختی ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشند.

جایگاه‌های اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس هستند. برخی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس ممکن است در اثر محرک‌های غیرایمونولوژیک نظیر ورزش و قرار گرفتن در معرض سرما، ایجاد شوند. چنین محرک‌هایی احتمال دارد بدون برخورد با آنتی‌ژن یا تولید IgE سبب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها و رهاشدن میانجی‌های شیمیایی از این سلول‌ها شوند. این‌گونه واکنش‌ها را غیرآتوپیک گویند.

- ***واکنش‌های آلرژیک بسته به بافت متأثر، به اشکال مختلفی بروز می‌کند، شامل راش پوستی، احتقان سینوس، انقباض برونش، درد شکم، اسهال و شوک سیستمیک می‌باشد.*** در شدیدترین شکل سیستمیک که آنافیلاکسی نام دارد میانجی‌های مشتق از ماست سل‌ها می‌توانند سبب تنگی راه‌های هوایی تا حد خفگی فرد و هم‌چنین کلاپس قلبی ـ عروقی و در نهایت مرگ شوند (واژه آنافیلاکسی بیانگر آن است که آنتی‌بادی‌ها، به‌خصوص IgE در فرد بد اقبال نقشی مخالف عمل محافظت‌کنندگی خود دارند). در همین فصل، دوباره به بحث در مورد بیماری‌زایی این واکنش‌ها پرداخته خواهد شد.

- ***ایجاد آلرژی‌ها نتیجه برهم‌کنش‌های پیچیده و کمتر شناخته شده بین ژن و محیط می‌باشد.*** یک استعداد ژنتیکی برای ایجاد آلرژی‌ها در افراد مبتلا به آلرژی و خویشاوندان آن‌ها وجود دارد که نسبت به افراد غیرخویشاوند حتی زمانی که در

محیط‌های یکسانی قرار نگیرند، استعداد ابتلای بیش‌تری به آلرژی را نشان می‌دهند. بسیاری از ژن‌های حساسیت تاکنون شناسایی شده‌اند که در ادامه همین فصل به آن‌ها خواهیم پرداخت. عوامل محیطی گوناگون، به‌ویژه در جوامع صنعتی مانند حضور آلرژن‌ها و برخورد با میکروب‌ها وجود دارند که تأثیر شگرفی بر گرایش به سمت ایجاد آلرژی‌ها دارند.

با این مقدمه، بحث با بیان مراحل ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس ادامه می‌یابد.

تولید IgE

افراد آتوپیک در پاسخ به آلرژن‌های محیطی مقادیر زیادی IgE تولید می‌نمایند. در حالی که به‌طور کلی افراد طبیعی ایزوتایپ‌های دیگر آنتی‌بادی‌ها نظیر IgM و IgG و مقدار اندکی IgE را تولید می‌کنند. سلول‌های T کمکی آلرژن که IL-4 و IL-13 تولید می‌کنند. IgE به استعداد فرد در ایجاد پاسخ‌های سلول T ترشح‌کننده IL-4 و IL-13 بر ضد آنتی‌ژن‌های خاص ممکن است تحت تأثیر عوامل گوناگونی قرار بگیرند که عبارتند از ژن‌های به ارث رسیده، ماهیت آنتی‌ژن‌ها و سابقه برخورد با آنتی‌ژن.

آنتی‌بادی IgE، مسئول حساس‌سازی ماست‌سل‌ها است و در شناسایی آنتی‌ژن در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارد. IgE ایزوتایپی از آنتی‌بادی‌ها است که دارای زنجیره سنگین اپسیلون (ε) می‌باشد (بازگشت به فصل ۵). از میان همه آنتی‌بادی‌ها، IgE کارآمدترین آنتی‌بادی در اتصال به گیرنده‌های Fc سطح ماست‌سل و فعال‌سازی این سلول‌های می‌باشد.

ماهیت آلرژن‌ها

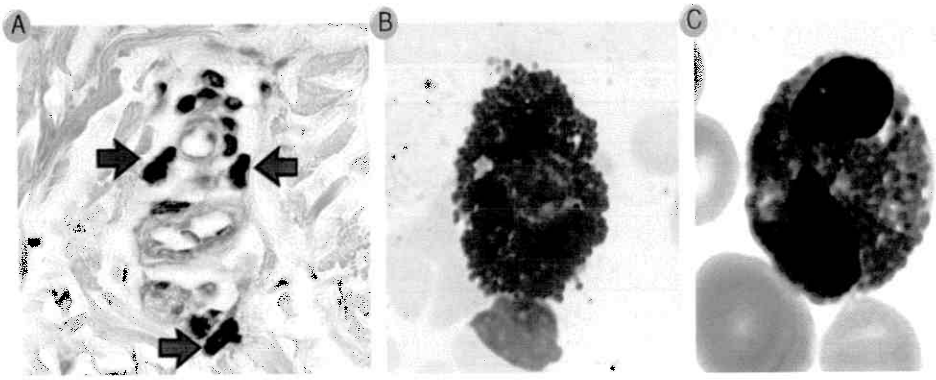
آنتی‌ژن‌هایی که سبب برانگیختگی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌شوند (آلرژن‌ها)، پروتئین‌ها یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین‌هایی هستند. آلرژن‌های شایع، شامل پروتئین‌های موجود در گرده گیاهان، هیره گردوغبار منزل[1]، پوسته و موی حیوانات، غذاها و مواد شیمیایی مانند آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین می‌باشند. مشخص نیست چرا بعضی آنتی‌ژن‌ها پاسخ‌های T_H2 و واکنش‌های آلرژیک را القا می‌کنند در حالی که دیگر آنتی‌ژن‌ها این‌گونه نیستند. دو مشخصه مهم آلرژن‌ها یکی این که افراد با این‌گونه آنتی‌ژن‌ها به‌طور مکرر برخورد دارند و دوم آن‌که، برخلاف میکروب‌ها آن‌ها پاسخ‌های ایمنی ذاتی مرتبط با ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک و هم‌چنین ترشح سایتوکاین‌های القاکننده T_H1 و T_H17 را از سلول‌های مزبور تحریک نمی‌کنند. فعال‌شدن مزمن و مکرر سلول T را به مسیر T_H2 هدایت نماید و سلول‌های T، سایتوکاین اصلی القاکننده T_H2 یعنی IL-4 را تولید نمایند (بازگشت به فصل ۱۰).

ویژگی‌های آلرژی‌زا بودن هم‌چنین ممکن است در ماهیت شیمیایی خود آنتی‌ژن نهفته باشد. اگرچه هیچ‌کدام از مشخصات ساختاری پروتئین‌ها نمی‌تواند به‌طور قطعی آلرژی بودن آن را مشخص نماید اما برخی از ویژگی‌ها در بسیاری از آلرژن‌ها مشترک هستند. این ویژگی‌ها شامل وزن مولکولی پایین (۵ تا ۷۰ کیلودالتون)، پایداری، گلیکوزیله بودن و حلالیت زیاد در مایعات بدن می‌باشند. پاسخ‌های آنافیلاکسی به غذا به‌طور معمول واکنش به پروتئین‌های کوچک به‌شدن گلیکوزیله است. احتمال دارد این ویژگی‌های ساختاری، آنتی‌ژن‌ها را از دناتوره و تخریب شدن در مجاری گوارشی محفوظ نگاه داشته و به آن‌ها امکان جذب به شکل دست‌نخورده را دهد. بسیاری از آلرژن‌ها مانند سیستئین پروتئاز نوعی هیره گردوغبار منزل به نام **درماتوفاگوئیدس پترونیسینوس**[2] و فسفولیپاز A_2 در زهر زنبور، آنزیم می‌باشند ولی اهمیت فعالیت آنزیمی این‌گونه آلرژن‌ها در القای واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نامشخص است.

از آن‌جا که واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، وابسته به سلول‌های CD_4^+ T هستند، آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول‌های T نظیر پلی‌ساکاریدها قادر به ایجاد این نوع واکنش‌ها نیستند، مگر این که به پروتئین‌ها متصل گردند. برخی از مواد غیرپروتئینی مانند پنی‌سیلین سبب پاسخ‌های شدید IgE می‌شوند و با اسیدآمینه‌های پروتئین‌های خودی

---

1. House dust mite
2. Dermatophagoides pteronyssinus



شکل ۲-۲۰. شکل ظاهری ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. تصویر میکروسکوپ نوری از ماست‌سل‌های اطراف رگ در پوست (A، پیکان‌ها) بازوفیل در گردش خون محیطی (B) و ائوزینوفیل در گردشن خون محیطی (C) که با رایت ـ گیمسا رنگ‌آمیزی گردیده است، مشاهده می‌شود. به گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ در ائوزینوفیل و آبی‌رنگ در بازوفیل توجه نمایید.

با تأکید بر نقش مرکزی سلول‌های T_H2 در ازدیاد حساسیت زودرس، اما تعداد بیش‌تری از سلول‌های T ترشح‌کننده IL-4 که برای آلرژن اختصاصی می‌باشند در خون افراد آتوپیک نسبت به اشخاص غیرآتوپیک یافت شده‌اند. هم‌چنین سلول‌های T اختصاصی آلرژن، در افراد آتوپیک نسبت به افراد طبیعی، IL-4 بیش‌تری تولید می‌کنند. در مدل‌های حیوانی یک بیماری شبیه آسم انسانی را می‌توان با تولید سلول‌های T_H2 اختصاصی برای یک آنتی‌ژن تنفسی یا با انتقال انتخابی این سلول‌ها به یک موش مبتدی، القا نمود. تجمعات سلول‌های T_H2 در جایگاه‌های واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در پوست و مخاط برونش‌ها، یافت می‌شوند.

سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه ۲ نیز IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند (بازگشت به فصل ۴) و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که سایتوکاین‌های مشتق از این سلول‌ها در التهاب آلرژی مجرای هوایی شرکت می‌کنند.

ویژگی‌های ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها

همه ماست سل‌ها از سلول پیش‌تاز در مغز استخوان منشأ می‌گرند. در شرایط طبیعی ماست‌سل‌های بالغ در جریان خون یافت نمی‌شوند. سلول‌های پیش‌تاز به‌صورت نابالغ به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند و در آن‌جا در پاسخ به ماست‌سل‌های بالغ در همه جای بدن حضور دارند ولی در نزدیکی رگ‌های خونی (شکل 2A-۲۰)، اعصاب و زیر اپی‌تلیوم بیش‌تر وجود دارند. این سلول‌ها را می‌توان در اعضای لنفوئید نیز مشاهده نمود. در بررسی میکروسکوپی، سلول‌های ماست‌سل انسانی اشکال مختلفی دارند، هسته در این سلول‌ها گرد و سیتوپلاسم حاوی گرانول و اجسام لیپیدی می‌باشد. گرانول‌های حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند.

ماست سل‌های فعال‌شده میانجی‌های مختلفی که مسئول علائم واکنش‌های آلرژیک می‌باشند را ترشح می‌کنند (جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها شامل مواد ذخیره‌شده در گرانول‌ها بوده که بلافاصله پس از فعال‌شدن رها شده و هم‌چنین موادی که پس از فعال‌شدن تولید می‌گردند، تولید و فعالیت این میانجی‌ها در ادامه توضیح اده می‌شوند.

دو زیرگره اصلی از ماست سل‌ها تاکنون شناسایی شده‌اند. یکی از این زیرگروه‌ها در مخاط مجاری گوارشی و دیگری در بافت‌های همبند مشاهده می‌شوند. ماست سل‌های مخاطی[1] حاوی مقادیر زیادی کندروایتین سولفات و تریپتاز و مقدار کمی هیستامین هستند.

بازوفیل‌ها نیز گرانولوسیت‌های خون با ساختمان و کارکرد مشابه ماست سل‌ها هستند.

---
1. Mucosal mast cells

جدول ۲-۲۰ میانجی‌های تولیدشده از ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

نوع سلول	نوع میانجی شیمیایی	میانجی شیمیایی	کارکرد/آثار آسیب‌شناختی
ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها			
	از پیش ساخته‌شده و ذخیره‌شده در گرانول‌های سیتوپلاسمی	هیستامین	افزایش نفوذپذیری رگ؛ تحریک انقباض سلول عضله صاف
		آنزیم‌ها: پروتئازهای خنثی (تریپتاز و یا کیماز)؛ اسید هیدرولاز، کاتپسین G، کربوکسی پپتیداز	تخریب ساختارهای میکروبی؛ تخریب بافت از تغییر شکل بافتی
	میانجی‌های اصلی لیپیدی تولیدشده هنگام فعال‌شدن	پروستاگلاندین D_2	گشادشدن رگ، انقباض برونش، کموتاکسی لکوسیت
		لکوترین‌های C_4، D_4، E_4	انقباض طولانی‌مدت برونش، ترشح موکوس، افزایش نفوذپذیری رگ
		عامل فعال‌کننده پلاکت (PAF)	گشادشده رگ، افزایش نفوذپذیری رگ، چسبندگی لکوسیت، کموتاکسی، دگرانولاسیون و انفجار تنفسی
	سایتوکاین‌های تولیدی هنگام فعال‌شدن	IL-3	تکثیر ماست‌سل‌ها
		MIP-1α, TNF	التهاب/واکنش مرحله دیررس
		IL-13, IL-4	تولید IgE، ترشح موکوس
		IL-5	تولید و فعال‌سازی ائوزینوفیل
ائوزینوفیل‌ها			
	از پیش ساخته‌شده و ذخیره‌شده در گرانول‌های سیتوپلاسمی	پروتئین بازی اصلی، پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل	خاصیت سمی برای کرم‌های انگلی، باکتری‌ها، سلول‌های میزبان
		پراکسیداز ائوزینوفیلی، هیدولازهای لیزوزمی، لیزوفسفولیپاز	تخریب دیواره سلولی کرم‌های انگلی و تک یاخته‌ها، تخریب بافتی/تغییر شکل بافتی
	میانجی‌های اصلی لیپیدی تولیدشده هنگام فعال‌شدن	لکوترین‌های C_4، D_4، E_4	انقباض طولانی‌مدت برونش، ترشح موکوس، افزایش نفوذپذیری رگ
	سایتوکاین‌های تولیدی هنگام فعال‌شدن	GM-CSF, IL-5, IL-3، IL-8، IL-10، RANTES، MIP-1α، ائوتاکسین	تولید و فعال‌سازی ائوزینوفیل کموتاکسی لکوسیت‌ها

CSF-GM= عامل محرک کلونی گرانولوسیت ـمونوسیت؛ IL= اینترلوکین؛ MIP-1α= پروتئین التهابی مونوسیت نوع یک آلفا؛ RANTES= تنظیم با فعال‌سازی، بروز و ترشح‌شده از سلول T طبیعی؛ TNF= عامل نکروز تومور

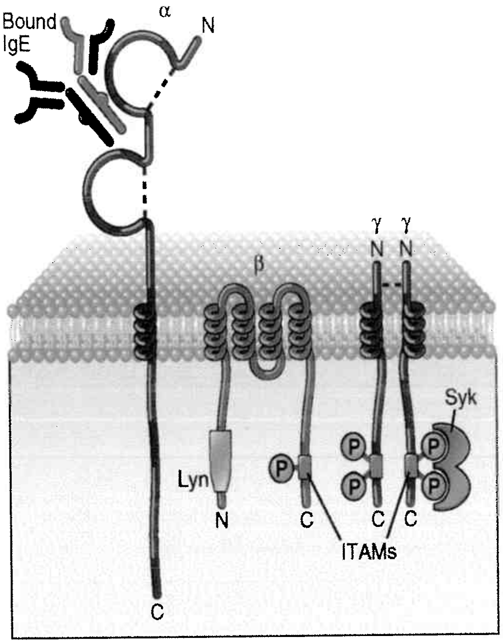
بازوفیل‌ها نظیر دیگر گرانولوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز در مغز استخوان (رده‌ای متفاوت از پیش‌سازهای ماست سل‌ها) منشأ می‌گیرند و در آن‌جا تکامل یافته و سپس به گردش خون وارد می‌شوند (شکل ۲B-۲۰). بازوفیل‌ها کم‌تر از یک درصد کل لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند. اگرچه در شرایط طبیعی در بافت‌های حضور ندارند. اما ممکن است به بعضی جایگاه‌های بروز التهاب فراخوانده شوند. بازوفیل‌ها، حاوی گرانول‌هایی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند و قادرند بسیاری از همان میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها را تولید نمایند

(بازگشت به جدول ۲-۲۰). همانند ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها نیز دارای FcεRI برای اتصال به IgE هستند. بدین ترتیب پس از اتصال آنتی‌ژن به IgE، فعال می‌شوند. بنابراین بازوفیل‌هایی که به بافت‌ها ـ محل حضور آنتی‌ژن ـ مهاجرت می‌کنند ممکن است در بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس سهیم باشند.

اتصال IgE به ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها: گیرنده Fcε

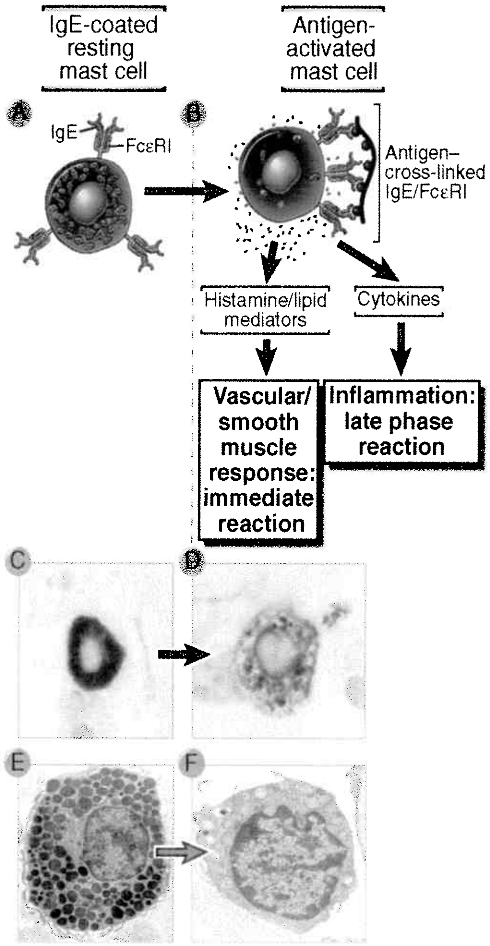
ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها نوعی گیرنده Fc اختصاصی زنجیره سنگین اپسیلون (ε) با میل پیوندی زیاد، به نام FcεRI را که به IgE متصل می‌شود، بارز می‌کنند. IgE، همانند مولکول‌های آنتی‌بادی، به‌طور انحصاری با سلول‌های B ساخته می‌شوند. IgE در نقش گیرنده آنتی‌ژن بر سطح سلول‌های ماست سل و بازوفیل عمل می‌کند. این امر با اتصال IgE به FcεRI بر سطح این سلول‌ها صورت می‌گیرد. میل پیوندی FcεRI برای IgE بسیار زیاد است (ثابت تفکیک $[K_d]$ حدود 1×10^{-10} مول)؛ این اتصال از همه گیرنده‌های Fc قوی‌تر است. بنابراین غلظت سرمی طبیعی IgE اگرچه در مقایسه با ایزوتایپ‌های دیگر ایمونوگلوبولینی پایین است (کم‌تر از 5×10^{-10} مول)، اما برای اتصال به گیرنده‌های FcεRI کافی است. افزون بر ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها FcεRI بر سطح ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های لانگرهانس اپیدرمی و مونوسیت‌های فعال‌شده نیز قابل شناسایی می‌باشد. کارکرد این گیرنده در بسیاری از این سلولها هنوز اثبات نشده است.

هر مولکول FcεRI از یک زنجیره آلفا که در اتصال به لیگاند نقش دارد، و یک زنجیره بتا و دو زنجیره گاما که مسئول انتقال پیام هستند، تشکیل شده است (شکل ۳-۲۰). بخش آمینی انتهایی خارج سلولی زنجیره آلفا، دو دمین شبه ایمونوگلوبولینی دارد که جایگاه اتصال به IgE را شکل می‌دهند. زنجیره بتای FcεRI دارای یک الگوی گیرنده ایمنی فعال‌شونده با تیروزین (ITAM) در انتهای کربوکسیلی سیتوپلاسمی خود می‌باشد. دو زنجیره پلی‌پپتیدی گامای همسان، با پیوندهای دی سولفیدی به‌هم متصل هستند و همسان زنجیره زتای مجموعه گیرنده آنتی‌ژنی سلول T می‌باشند (بازگشت به



شکل ۳-۲۰. ساختار زنجیره پلی‌پپتیدی گیرنده با میل پیوندی زیاد برای ناحیه IgE (FcεRI) IgE. به دمین‌های شبه ایمونوگلوبولینی زنجیره آلفا متصل می‌شود. زنجیره‌های بتا و گاما میانجی ارسال پیام می‌باشند. مستطیل‌های در ناحیه سیتوپلاسمی زنجیره‌های بتا و گاما، ITAM ها هستند که مشابه ITAM های مجموعه گیرنده سلول T می‌باشند (بازگشت به شکل ۵-۷). Lyn و Syk تیروزین کینازهایی هستند که به زنجیره‌های بتا و گاما اتصال یافته و در وقایع انتقال پیام شرکت می‌نمایند. مدل ساختمانی FcεRI در فصل دوازدهم نشان داده شده است.

فصل ۷). بخش سیتوپلاسمی هر یک از زنجیره‌های گاما دارای یک ITAM است. زنجیره گاما در نقش زیرواحد پیام‌رسان FcγRI، FcγRIIIA و FcαR نیز عمل می‌کند و زنجیره گامای FcR نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۱۳). فسفوریلاسیون تیروزین ITAM های زنجیره‌های β و γ سبب ایجاد پیام‌هایی از گیرنده می‌گردند که برای فعال‌شدن ماست‌سل ضروری هستند (در ادامه تشریح می‌شوند). FcεRI بر سطح ائوزینوفیل‌ها و دیگر انواع سلول‌ها فاقد زنجیره بتا بوده و بنابراین انتقال پیام در این سلول‌ها فقط به‌واسطه زنجیره گاما صورت می‌گیرد.



شکل ۴-۲۰. فعال‌شدن ماست سل. اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های IgE سبب اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI موجود در سطح ماست‌سل‌ها می‌شود. این واکنش سبب القای رهاسازی میانجی‌های شیمیایی و ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌شود (A,B). دیگر عوامل محرک نظیر C5a کمپلمان نیز می‌تواند ماست‌سل‌ها را فعال کند. در تصویر C نمای میکروسکوپ نوری از ماست‌سل در حال استراحت که حاوی مقادیر زیادی گرانول‌های بنفش رنگ در سیتوپلاسم است، نشان داده شده است. این گرانول‌ها در تصویر میکروسکوپ الکترونی از ماست‌سل در حال استراحت نشان داده شده است (E). گرانول‌های تخلیه‌شده در ماست‌سل فعال‌شده در تصویر میکروسکوپ نوری (D) و تصویر میکروسکوپ الکترونی (F) مشاهده می‌شوند.

اهمیت FcεRI در واکنش‌های ازدیاد حساسیت با میانجی‌گری IgE در موش‌های حذف ژن شده فاقد زنجیره آلفای FcεR نشان داده شده است. زمانی که به این موش‌های IgE اختصاصی درون وریدی برای یک آنتی‌ژن شناخته‌شده تزریق گردد، آنافیلاکسی ایجاد نمی‌شود و یا بسیار خفیف است، در حالی که این حالت در موش‌های طبیعی موجب بروز آنافیلاکسی می‌شود. بروز FcεRI بر سطح ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها با IgE افزایش می‌یابد. بدین ترتیب سازوکاری برای تقویت واکنش‌های با واسطه IgE ایجاد می‌گردد.

گیرنده دیگر IgE، FcεRII بوده که هم‌چنین به CD32 نیز موسوم می‌باشد. این گیرنده پروتئینی است که با لکتین‌های نوع C پستانداران مرتبط می‌باشد. میل پیوندی این گیرنده برای IgE نسبت به FcεRII ناشناخته است.

فعال‌شدن ماست سل‌ها

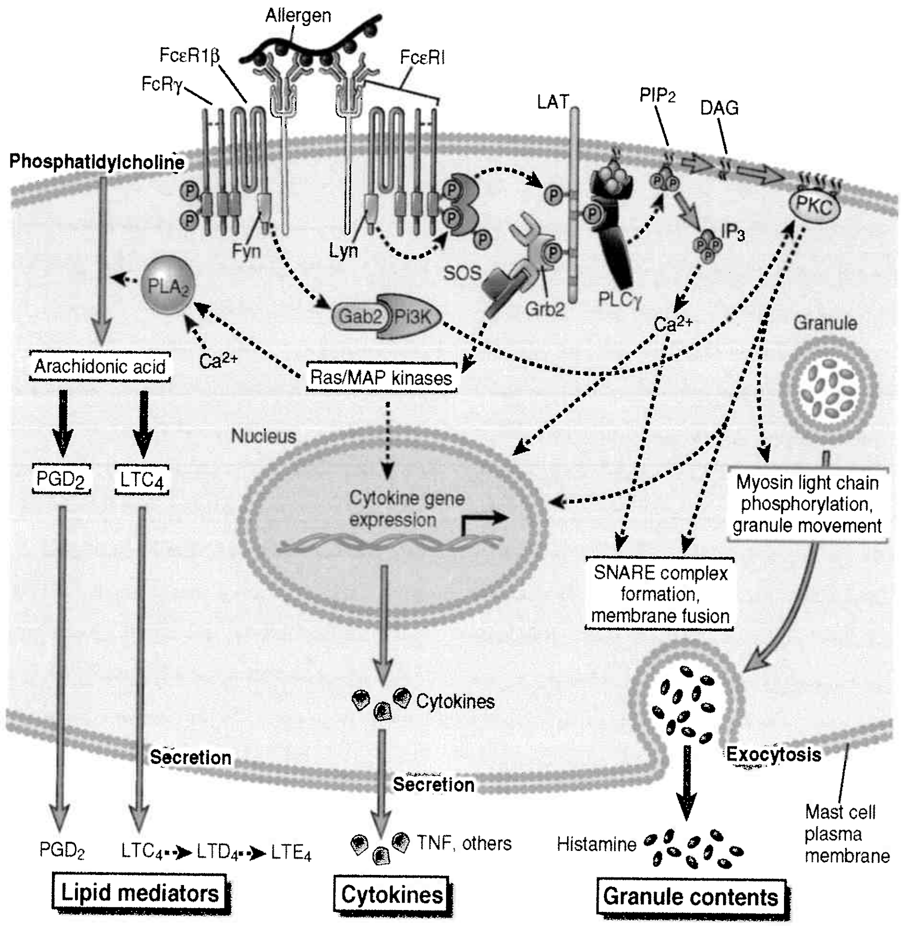
ماست سل‌ها با اتصال متقاطع، مولکول‌های FcεRI فعال می‌شوند؛ اتصال متقاطع این مولکول‌ها خود به‌دلیل اتصال آنتی‌ژن چندظرفیتی به مولکول‌های IgE متصل به گیرنده‌های Fc در سطح سلول است (شکل ۴-۲۰). در فردیکه به آنتی‌ژن خاصی آلرژی دارد، بخش قابل توجهی از مولکول‌های IgE متصل به FcεRI ماست‌سل اختصاصی برای آن آنتی‌ژن هستند. برخورد با آنتی‌ژن سبب اتصال متقاطع تعداد کافی از مولکول‌های IgE به هم و بنابراین فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌شود. در مقابل، در افراد غیرآتوپیک IgE متصل به ماست‌سل برای آنتی‌ژن‌های مختلفی اختصاصی است و فقط می‌تواند عامل تولید IgE به مقدار اندک باشد. بنابراین هیچ آنتی‌ژنی نمی‌تواند تعداد کافی از مولکول‌های IgE را به هم متصل سازد.

فعال‌شدن ماست سل‌ها منجر به ایجاد سه نوع پاسخ زیست‌شناختی می‌شود: ترشح مواد از پیش ساخته شده درگرانول‌ها با روند اگزوسیتوز (دگرانوله‌شدن)، ساخت و ترشح میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها، آبشار انتقال پیام به دنبال اتصال متقاطع FcεRI با آلرژن، مشابه مراحل ابتدایی مسیر انتقال پیام پس از اتصال آنتی‌ژن به گیرنده

لنفوسیت‌ها می‌باشد (شکل ۵-۲۰ و بازگشت به فصل ۷). تیروزین کیناز Lyn همواره در ناحیه دنباله سیتوپلاسمی زنجیره بتای FcεRI حضور دارد. پس از اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI با آنتی‌ژن، تیروزین کیناز Lyn، ITAMها را در دمین‌های سیتوپلاسمی زنجیره بتا و گامای FcεRI فسفوریله می‌کند. تیروزین کیناز Syk جذب ITAMهای زنجیره گامای گیرنده شده و فعال می‌گردد و پس دیگر پروتئین‌های آبشار پیام شامل چندین مولکول سازواگر شده و آنزیم‌هایی که در تشکیل مجموعه‌های پیام‌رسان چندواحدی (همانند آنچه که در مورد سلول‌های T بیان شد) شرکت دارند، فعال می‌گردند. رابط فعال‌سازی سلول‌های T[1] (LAT) یکی از پروتئین‌های اصلی سازواگر در فعال‌شدن ماست‌سل است. یکی از آنزیم‌هایی که با LAT فراخوانده می‌شود، ایزوفرم گامای فسفولیپاز C اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول[2] (PLCγ) می‌باشد. پس از اتصال PLCγ به LAT این آنزیم فسفوریله و فعال گردیده و موجب شکسته‌شدن فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات به اینوزیتول تری‌فسفات[3] (IP3) و دی‌آسیل گلیسرول[4] می‌شود (بازگشت به فصل ۷). IP3 عامل افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و DAG سبب فعال‌شدن پروتئین کیناز C[5] (PKC) می‌گردند. در مسیر دیگر فعال‌شدن PKC در ماست‌سل‌ها تیروزین کیناز Fyn شرکت داشته که مولکول سازواگر (آداپتور) پروتئین ۲- شبه متصل‌کننده مرتبط با Grb-2[6] (Gab-2) را فسفوریله می‌نماید. فسفوریله‌شدن Grb-2 با تیروزین کیناز Fyn منجر به اتصال و فعال‌شدن فسفواینوزیتید کیناز -۳[7] می‌شود. فعال‌شدن کیناز اخیر خود سبب فعال‌سازی PKC می‌گردد. این رویدادهای پیام‌رسانی به سه پاسخ اصلی منجر می‌گردند.

- ***دگرانوله‌شدن.*** آنزیم PKC فعال‌شده زنجیره سبک میوزین را که در مجموعه اکتین - میوزین زیر غشا پلاسمایی قرار گرفته است، فسفریله نموده که به از هم گسیختگی این مجموعه منجر می‌گردد. این امر به گرانول‌های سیتوپلاسمی، اجازه تماس نزدیک با غشا پلاسمایی را می‌دهد. سپس این گرانول‌های ماست‌سل با غشا پلاسمایی ادغام گردیده که این روند به‌واسطه اعضای خانواده پروتئینی SNARE، که در بسیاری از وقایع ادغام غشاها نقش دارند، صورت می‌گیرد. پروتئین‌های SNARE مختلف موجود در غشاهای گرانول و پلاسمایی با یکدیگر برهم‌کنش داده و نوعی مجموعه چندواحدی، که موجب تسهیل روند ادغام می‌شود را شکل می‌دهند. تشکیل مجموعه SNARE با چند مولکول کمکی شامل Rab3 گوانوزین تری‌فسفات و کینازها و فسفاتازهای مرتبط با Rab، کنترل می‌شود. در ماست‌سل‌های در حال استراحت، مولکول‌های تنظیمی از ادغام غشای گرانول‌های ماست‌سل با غشای پلاسمایی جلوگیری می‌کنند. به‌دنبال اتصال متقاطع FcεRI، غلظت کلسیم سیتوپلاسمی افزایش می‌یابد و بدین ترتیب با فعال‌شدن PKC عمل تنظیم‌کنندگی مولکول‌های کمکی مهار می‌شود. افزون بر این، پروتئین‌های حس‌گر کلسیم به نام سیناپتوتاگمین[8]، به افزایش غلظت کلسیم با پیشبرد تشکیل مجموعه SNARE پاسخ می‌دهند. در پی ادغام غشا، محتویات گرانول‌ها به محیط بیرون سلولی رها می‌شوند. این روند می‌تواند در ظرف چند ثانیه پس از اتصال متقاطع FcεRI روی داده و از نظر ریخت‌شناختی با از دست‌رفتن حالت متراکم گرانول‌های ماست‌سل‌ها قابل مشاهده است (بازگشت به شکل ۴-۲۰). فعالیت زیستی رهاشده از ماست سل‌ها پس از دگرانوله‌شدن در ادامه شرح داده خواهد شد.
- ***تولید میانجی‌های لیپیدی.*** ساخت میانجی‌های شیمیایی لیپیدی تحت کنترل فعالیت آنزیمی سیتوزولی موسوم به فسفولیپاز A_2[9] (PLA_2) است (بازگشت به شکل ۵-۲۰). این آنزیم با دو پیام فعال می‌شود: افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و فسفوریله‌شدن، روند

1. Linker for activation of T cell (LAT)
2. γ isoform of a phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PLCγ)
3. Inositol triphosphate (IP3)
4. Diacylglycerol (DAG)
5. Protein kinase C (PKC)
6. Grb-2 associated binder-like protein 2 (Gab-2)
7. Phosphoinositide3-kinase
8. Synaptotagmin
9. Phospholipase A_2 (PLA_2)



شکل ۵-۲۰. وقایع بیوشیمیایی فعال‌شدن ماست‌سل. اتصال متقاطع مولکول‌های IgE متصل به آنتی‌ژن منجر به فعال شدن پروتئین کینازها (Syk و Lyn) شود که این امر منجر به فعال‌شدن آبشار MAP کیناز و فسفاتیدیل اینوزیتول اختصاصی فسفولیپاز C (PI-PLCγ) می‌گردد. PI-PLCγ سبب اتحاد IP3 و DAG از PIP2 غشایی می‌گردد. IP3 موجب رهاشدن کلسیم داخل سلولی از شبکه اندوپلاسمی می‌شود. کلسیم و DAG، پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌سازند و آنزیم اخیر نیز خود باعث فسفوریله‌شدن سوبستراهایی نظیر پروتئین زنجیره سبک میوزین و بنابراین رهاسازی میانجی‌های شیمیایی پیش‌ساخته از گرانول‌ها می‌شود. کلسیم و MAP کینازها نیر به هم می‌پیوندند و آنزیم فسفولیپاز A_2 (PLA_2) سیتوزولی را فعال می‌کنند که سرآغاز ساخت میانجی‌گری لیپیدی شامل پروستاگلاندین D_2 (PGD_2) و لکوترین‌ها C_4 (LTC_4) است.

فسفوریلاسیون با نوعی پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن[1] (MAP) مانند کیناز فعال‌شده با گیرنده خارج سلولی[2] (ERK) کاتالیز می‌شود. فعال‌شدن ERK با آبشاری از کینازها که از ITAM همراه گیرنده شروع می‌شود، صورت می‌گیرد و احتمال دارد که مولکول‌های حد واسط در این مسیر مشابه سلول T باشند (بازگشت به فصل ۷). PLA_2 پس از فعال‌شدن، فسفولیپیدهای غشای سلول را هیدرولیز می‌کند و مواد

1. Mitogen-activated protein (MAP) kinases
2. Extracellular receptor activated kinase (ERK)

آزادشده نیز با آبشاری از آنزیم‌ها به میانجی‌های شیمیایی اصلی تبدیل می‌شوند. سوبسترای اصلی اسید آراشیدونیک است و با سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز به میانجی‌های مختلف تبدیل می‌شود (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد).

- ***تولید سایتوکاین.*** تولید سایتوکاین‌ها از ماست‌سل‌های فعال حاصل رونویسی جدید از ژن‌ها آن‌ها پس از تحریک سلول می‌باشد. وقایع بیوشیمیایی که رونویسی از ژن سایتوکاین‌ها را درماستوسیت‌ها تنظیم می‌کنند، به‌نظر می‌رسد که مشابه وقایع فعال‌شدن در سلول T باشد. فراخوانی و فعال‌شدن مولکول‌های سازواگر مختلف و کینازها در پاسخ به اتصال متقاطع FcεRI، منجر به انتقال عامل هسته‌ای سلول T فعال‌شده[۱] (NFAT) و عامل هسته‌ای κB (NF-κB) به درون هسته و همچنین فعال‌شدن پروتئین فعال‌سازی ـ یک[۲] (AP-1) با پروتئین کینازهایی نظیر کیناز پایانه آمینی c-Jun[۳] می‌شود. این عوامل رونویسی، موجب تحریک رونویسی از چندین سایتوکاین (IL-4، IL-6، IL-13 و TNF) می‌گردند اما برخلاف سلول‌های T سبب تحریک رونویسی از IL-2 نمی‌شوند.

فعال‌شدن ماست‌سل از طریق مسیر FcεRI با گیرنده‌های مهاری مختلفی کنترل می‌شود که در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود دارای الگوهای گیرنده ایمنی مهارشونده با تیروزین[۴] (ITIM) هستند (بازگشت به فصل ۷). یکی از چنین گیرنده‌های مهاری، FcγRI می‌باشد. این گیرنده در طی فعال‌شدن ماست‌سل با FcεRI تجمع‌یافته و مولکول‌های ITIM آن با Lyn فسفوریله می‌گردد. این امر منجر به فراخوانی فسفاتازی به نام اینوزیتول ۵ فسفاتاز دارای دمین SH2[5] (SHIP) و مهار انتقال پیام FcεRI می‌شود. آزمایشات در موش‌ها نشان داده است که FcγRIIB می‌تواند در شرایط بدن، دگرانوله‌شدن ماست سل‌ها را کنترل کند. گیرنده‌های مهاری دیگری نیز بر سطح ماست‌سل‌ها بروز می‌کنند اما اهمیت نقش آن‌ها در شرایط بدن مشخص نیست.

ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها با برخی مواد بیولوژیک بدون دخالت مولکول‌های گیرنده FcεRI از قبیل مواد دارای چند بنیان بازی[۶]، پپتیدها، کموکاین‌ها، آنافیلاتوکسین‌های کمپلمان فعال می‌شوند. ممکن است این نوع فعال‌سازی ماست‌سل در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس غیرایمونولوژیک یا تشدید واکنش‌های وابسته به IgE اهمیت داشته باشد. انواع خاصی از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها به کموکاین‌های حاصل از بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای نظیر پروتئین التهابی ماکروفاژهای نوعی کموکاین آلفا[۷] (MIP-1α) که در نقش جزئی از ایمنی ذاتی ترشح می‌شوند و یا کموکاین‌های مشتق از سلول‌های T که در نقش جزئی از ایمنی تطبیقی سلولی تولید می‌شوند، پاسخ می‌دهد. اجزای آنافیلاتوکسینی کمپلمان به‌خصوص C5a به گیرنده‌های اختصاصی سطح ماست سل‌ها متصل می‌شوند و سبب دگرانوله‌شدن این سلول‌ها می‌گردند. احتمال دارد کموکاین‌ها و قطعات کمپلمان مزبور در جایگاه‌های التهابی تولید شوند. بنابراین فعال‌شدن ماست سل و رهاشدن میانجی‌ها ممکن است حتی از طریق واکنش‌های التهابی مستقل از IgE نیز تقویت شوند. مواد دارای چند بنیان بازی نظیر ترکیب ۴۸/۴۵ و ماستوپارن[۸] همگی یک ناحیه کاتیونی در مجاورت قسمت آب‌گریز دارند. این ترکیبات به غشای ماست سل نفوذ می‌کنند و پروتئین‌های G را فعال می‌سازند.

بسیاری از پپتیدهای عصبی (نوروپپتیدها) برای نمونه، ماده P، سوماتوستاتین و پپتید روده‌ای مؤثر بر رگ‌ها[۹] (VIP) سبب رهاسازی هیستامین از ماست سل‌ها می‌شوند و به نظر می‌رسد فعال‌سازی ماست سل‌ها با میانجی‌گری سیستم نوروآندوکرین در ارتباط باشد. اکنون می‌دانیم که سیستم عصبی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس

---

1. Nuclear factor of activated T cells (NFAT)
2. Activation protein-1 (AP-1)
3. c-Jun N-terminal kinase
4. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIM)
5. SH2-domain-containing inositol motifs (ITIMs)
6. Polybasic compounds
7. Mecrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α)
8. Mastoparan
9. Vasoactive intestinal peptide (VIP)

تأثیر می‌گذارند. اثر سیستم عصبی مربوط به فعالیت پپتیدهای عصبی خواهد بود. قرمزی حاشیه برجستگی در واکنش ازدیاد حساسیت زودرس تا حدی ناشی از فعالیت سیستم عصبی می‌باشد و در مناطقی از پوست که عصب‌دهی دارند، به‌طور قابل‌توجهی کم‌تر است. هم‌چنین هوای سرد و ورزش سنگین نیز ممکن است از طریق سازوکارهای ناشناخته موجب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها شوند.

ماست سل‌ها هم‌چنین گیرنده‌های Fc برای زنجیره‌های سنگین IgG را بروز می‌دهند و بنابراین این سلول‌ها می‌توانند با اتصال متقاطع IgG متصل به سطح سلول فعال شوند. این واکنش با واسطه IgG ممکن است پاسخی برای این یافته باشد که موش‌های حذف ژن شده فاقد زنجیره ε هنوز به آنافیلاکسی با واسطه ماست سل القایی با آنتی‌ژن، حساس هستند. با وجود این IgE آنتی‌بادی اصلی در بیش‌تر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد.

فعال‌شدن ماست سل نوعی پدیده همه یا هیچ نمی‌باشد و انواع مختلف یا سطوح مختلف محرک‌ها ممکن است موجب ایجاد پاسخ‌های نسبی با تولید برخی از میانجی‌ها گردد. این‌چنین تغییراتی در فعال شدن و رهاشدن میانجی‌ها ممکن است علت ظهور علائم بالینی مختلف باشند.

میانجی‌های حاصل از ماست‌سل‌ها

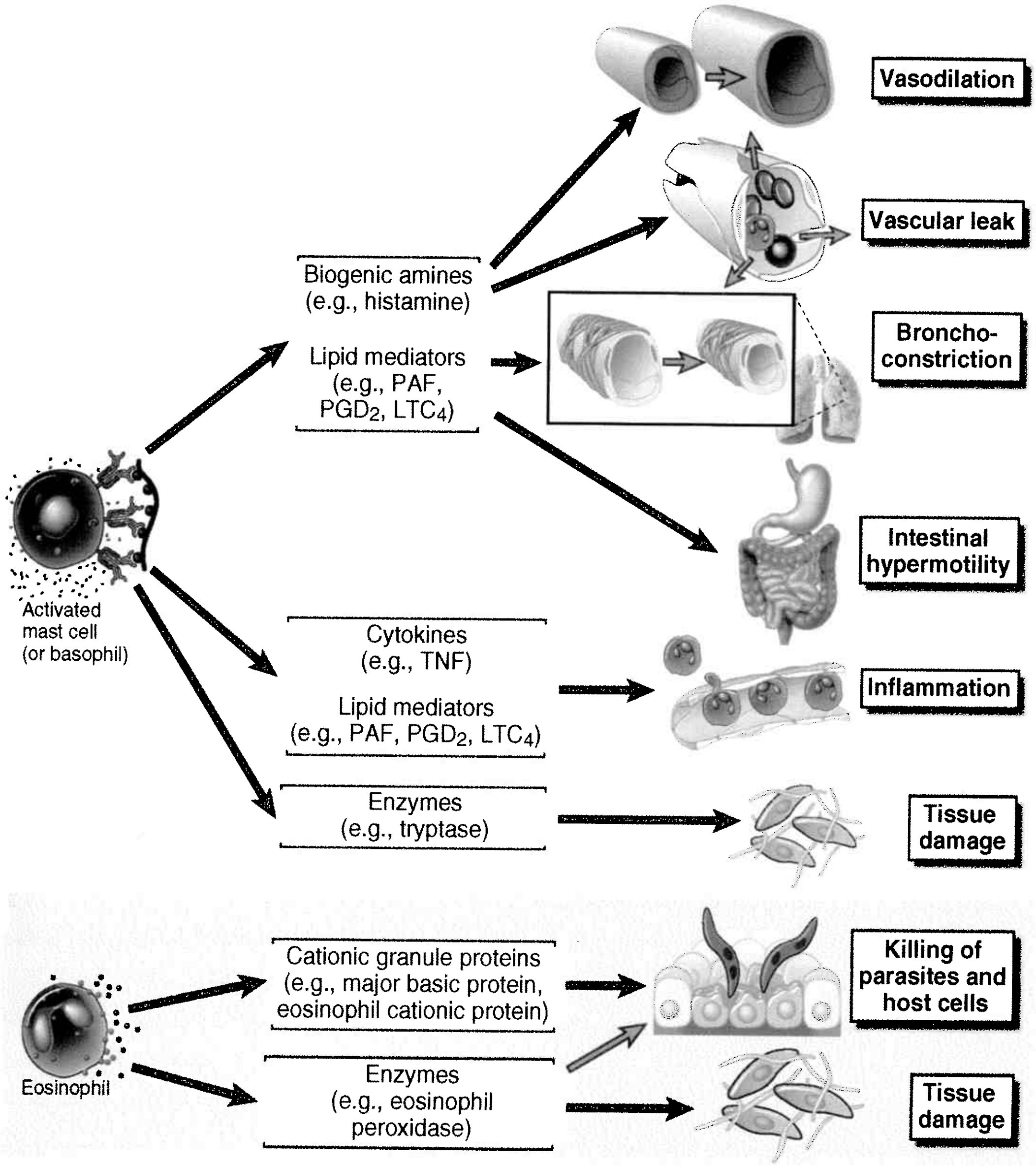
اعمال اجرایی ماست سل‌ها را مولکول‌های محلولی که در جریان فعال‌شدن این سلول‌ها آزاد می‌شوند، ایجاد می‌کنند (شکل ۶-۲۰ و جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: میانجی‌های از پیش ساخته‌شده که شامل آمین‌های بیوژنیک و ماکرومولکول‌های گرانول میباشن و میانجی‌های تازه‌ساز که شامل میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها هستند.

آمین‌های بیوژنیک

بسیاری از آثار زیستی فعال‌شدن ماست سل‌ها را آمین‌های بیوژنیک ایجاد می‌کنند که به‌صورت ذخیره در گرانول‌های سیتوپلاسمی هستند و بر رگ‌های خونی و عضلات صاف تأثیر می‌گذارند.

آمین‌های بیوژنیک که گاهی به نام آمین‌های مؤثر بر رگ‌ها[1] نیز خوانده می‌شوند، ترکیبات با وزن مولکولی کم هستند که از نظر ساختمانی یک گروه آمین دارند. عمده‌ترین میانجی شیمیایی این گروه که در مقادیر قابل توجه، در انسان یافت می‌شود، هیستامین است، اما در بعضی جوندگان به‌نظر می‌رسد که سروتونین اهمیت یکسان و یا حتی بیش‌تری داشته باشد. هیستامین از طریق اتصال به گیرنده‌های سلول هدف آثار خود را اعمال می‌کند. البته سلول‌های مختلف انواع مشخصی از این گیرنده‌ها (در نقش نمونه H_1، H_2 و H_3) را بروز می‌دهند که با مهارکننده‌های دارویی قابل شناسایی می‌باشند. مدت اثر هیستامین کوتاه است زیرا سیستم‌های انتقال اختصاصی آمین‌ها به‌سرعت آن را از محیط خارج سلولی حذف می‌کنند. هیستامین پس از اتصال به گیرنده مربوطه، وقایع درون سلولی را آغاز می‌نماید، مانند تجزیه فسفاتیدیل اینوزیتول به IP3 و DAG که آثار متفاوتی را در سلول‌های مختلف، به‌دنبال خواهد داشت. اتصال هیستامین به اندوتلیوم که عامل انقباض سلول می‌باشد منجر به افزایش فضاهای بین سلول‌های اندوتلیال و هم‌چنین افزایش نفوذپذیری رگ و نشست پلاسما به درون بافت‌ها می‌شود. هیستامین، سلول‌های پوششی رگ‌ها را به تولید عوامل شل‌کننده عضله صاف رگ‌ها نظیر پروستاسایکلین (PGI_2) و نیتریک اکساید که متسع‌کننده رگ هستند نیز تحریک می‌کنند. این آثار هیستامین، پاسخ برجستگی و قرمزی در ازدیاد حساسیت زودرس را به‌وجود می‌آورد (این موضوع در ادامه بیان می‌شود) آنتاگونیست‌های گیرنده H (به‌طور رایج به نام آنتی‌هیستامین‌ها موسوم می‌باشند) واکنش برجستگی و قرمزی ناشی از آلرژن‌های درون جلدی یا آنتی‌بادی ضد IgE را مهار می‌کنند. هیستامین هم‌چنین موجب انقباض عضلات صاف روده و برونش می‌شود. بنابراین هیستامین سبب افزایش حرکات دودی و انقباض برونش به ترتیب پس از خوردن آلرژن و یا تنفس آلرژن، می‌شود. اگرچه در بعضی از اختلالات آلرژی، به‌ویژه در آسم، آنتی‌هیستامین‌ها قادر به مهار واکنش نمی‌باشند. اضافه بر این، انقباض برونش‌ها در آسم، طولانی‌تر از آثار

1. Vasoactive amines



شکل ۶-۲۰. آثار زیست‌شناختی میانجی‌های ازدیاد حساسیت زودرس. میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها شامل آمین‌های بیوژنیک و آنزیم‌هایی می‌شود که به‌صورت از پیش ساخته در گرانول‌ها ذخیره شده‌اند و نیز شامل سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی می‌شوند که به‌طور عمده پس از فعال‌شدن سلول به‌صورت تازه‌ساز ساخته می‌شوند. آمین‌های بیوژنیک و میانجی‌های لیپیدی سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، انقباض برونش و افزایش حرکات دودی روده می‌گردند که بخشی از پاسخ زودرس می‌باشند. سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی هر دو در ایجاد التهاب که بخشی از واکنش مرحله دیررس می‌باشند، سهیم هستند. آنزیم‌ها احتمال دارد در تجدید ساختار بافتی کارآمد باشند. ائوزینوفیل‌های فعال، پروتئین‌های کاتیونی از پیش ساخته‌شده و نیز پروتئین‌های سمی برای انگل‌ها و سلول میزبان را رها می‌کنند. برخی از آنزیم‌های گرانولی ائوزینوفیل‌ها احتمال دارد در تخریب بافتی در بیماری‌های آلرژیک مزمن مشارکت کنند.

هیستامین است و بنابراین به‌نظر می‌رسد که دیگر فرآورده‌های ماست سل‌ها در برخی از اشکال ازدیاد حساسیت زودرس اهمیت داشته باشند.

آنزیم‌ها و پروتئوگلیکان‌های گرانول

سرین پروتئازهای خنثی مانند تریپتاز و کیماز، فراوان‌ترین جزء پروتئینی در گرانول‌های ترشحی ماست‌سل‌ها می‌باشند و در تخریب بافت در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارند. تریپتاز در همه ماست‌سل‌های انسانی یافت می‌شود، اما در هیچ سلول دیگری تاکنون شناسایی نشده است. بنابراین حضور تریپتاز در مایعات بیولوژیک بدن انسان، شاخصی از فعالیت ماست سل‌ها می‌باشد. کیماز در بعضی از ماست سل‌های انسانی یافت می‌شود و همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، وجود یا فقدان آن یکی از معیارهای تعیین زیرگروه‌های ماست‌سل در انسان است. کارکردهای این آنزیم‌ها در شرایط in vivo هنوز ناشناخته است. اگرچه، چندین پژوهش صورت گرفته در شرایط in vitro پیشنهاد می‌کنند که دارای آثار زیستی مهمی می‌باشند. برای نمونه، تریپتاز سبب شکسته‌شدن فیبرینوژن و فعال‌سازی کلاژناز می‌شود و بنابراین سبب آسیب بافتی خواهد شد؛ در حالی که کیماز می‌تواند سبب تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II و تجزیه غشای پایه اپیدرمی و تحریک ترشح موکوس گردد. دیگر آنزیم‌های موجود در گرانول‌های ماست‌سل، کربوکسی پپتیداز A و کاتاپسین G می‌باشند. گرانول‌های بازوفیل‌ها نیز حاوی آنزیم‌هایی است که بعضی نظیر پروتئازهای خنثی، مشابه آنزیم‌های ماست‌سل‌ها است و بعضی نظیر پروتئین بازی اصلی و لیزوفسفولیپاز، مشابه آنزیم‌های گرانول‌های ائوزینوفیل می‌باشند.

پروتئوگلیکن‌ها شامل هپارین و کندروایتین سولفات از اجزای اصلی این مولکول‌ها متشکل از هسته‌ای پلی‌پپتیدی و چندین زنجیره جانبی گلیکوزآمینوگلیکان غیرمنشعب است که بار منفی خالص به مولکول می‌دهند. پروتئوگلیکان‌های در درون گرانول‌ها، ماتریکس ذخیره‌ای برای آمین‌های پروتئازها و دیگر میانجی‌های شیمیایی دارای بار مثبت هستند و مانع از نفوذ این مواد به دیگر قسمت‌های سلول می‌شوند. در روند اگزوسیتوز گرانول، و میانجی‌های شیمیایی با سرعت‌های متفاوتی از پروتئوگلیکان‌ها رها می‌شوند، به‌طوری‌که آمین‌های بیوژنیک سریع‌تر از تریپتاز و کیماز جدا می‌گردند. بنابراین، پروتئوگلیکان‌ها در کنترل تحرک مولکول‌ها در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، کارآمد می‌باشند.

میانجی‌های لیپیدی

فعال‌شدن ماست سل‌ها منجر به ساخت سریع و آزادسازی میانجی‌های شیمیایی لیپیدی می‌گردد که آثار متفاوتی را بر رگ‌های خونی، عضله صاف برونش و لکوسیت‌ها دارند. مهم‌ترین میانجی‌های این گروه شامل متابولیت‌های مسیرهای سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز اسید آراشیدونیک می‌باشند. این متابولیت‌ها با هیدرولیز با واسطه PLA_2 فسفولیپیدهای غشا تولید می‌شوند سپس اسید آراشیدونیک در یکی از مسیرهای سیکلواکسیژناز با لیپواکسیژناز برای تولید میانجی‌های واکنش‌های آلرژیک متابولیزه می‌شود.

میانجی‌های شیمیایی مهم مشتق از اسید آراشیدونیک در مسیر سیکلواکسیژناز در ماست سل‌ها پروستاگلاندین D_2 (PGD_2) آزادشده به گیرنده‌هایی در سطح عضلات صاف متصل شده و گشادکننده رگ‌ها و منقبض‌کننده برونش خواهد بود. PGD_2 هم‌چنین جاذب نوتروفیل‌ها و عامل تجمع آن‌ها در محل التهاب است. از ساخت PGD_2 با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز نظیر آسپرین و عوامل ضدالتهابی غیراستروئیدی جلوگیری می‌شود. این داروها ممکن است به‌طور متناقضی انقباض برونش‌ها را در آسم تشدید نمایند زیرا آن‌ها مسیر اسید آراشیدونیک را به‌سوی تولید لکوترین‌ها هدایت می‌کنند؛ این موضوع در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد. میانجی شیمیایی مهم مشتق از اسید آراشیدونیک در مسیر لیپواکسیژناز لکوترین‌ها و به‌خصوص لکوترین C_4 (LTC_4) و فرآورده‌های تجزیه آن یعنی LTD_4 و LTE_4 می‌باشند. LTC_4 را ماست‌سل‌های مخاطی و بازوفیل‌ها می‌سازند، ولی ماست‌سل‌های بافت همبند قادر به تولید آن نیستند. لکوترین‌های منشأگرفته از ماست‌سل‌ها به گیرنده‌های اختصاصی سطح عضلات صاف. متمایز از گیرنده‌های PGD_2، متصل می‌شوند و سبب انقباض طولانی برونش می‌گردند. LTC_4، LTD_4 و

LTE_4 با هم ماده‌ای را تشکیل می‌دهند که در گذشته به آن ماده با واکنش آهسته در آنافیلاکسی[1] (SRS-A) گفته می‌شد و احتمال دارد که مهم‌ترین میانجی شیمیایی مسئول انقباض برونش در آسم باشد. اگر لکوترین‌ها به پوست تزریق شوند، سبب واکنش برجستگی و قرمزی طولانی‌مدت می‌گردند. مهارکننده‌های داروی آنزیم ۵- لیپواکسیژناز در سیستم‌های تجربی سبب مهار واکنش‌های آنافیلاکسی نیز می‌گردند.

نوع سوم میانجی‌های لیپیدی تولیدی ماست سل‌ها، عامل فعال‌کننده پلاکتی[2] (PAF) نام دارد. دلیل نام‌گذاری آن بود که در ابتدا مشخص گردید که سبب تجمع پلاک‌های خرگوش می‌شود. در ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها PAF با استیله‌شدن لیزوگلیسریل اثر فسفوریل‌کولین[3] ساخته می‌شود که یکی از مشتقات هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای سلولی تحت تأثیر آنزیم PLA_2 است. PAF سبب انقباض برونش می‌گردد. هم‌چنین موجب کشیدگی سلول‌های اندوتلیال و شل شدن عضله صاف رگ‌ها نیز می‌شود. لیکن، PAF مولکولی بسیار آب‌گریز است و به‌سرعت با آنزیم پلاسمایی موسوم به PAF هیدرولاز[4] تخریب گردیده و بنابراین فعالیت بیولوژیک آن محدود است. مهارکننده‌های فارماکولویک گیرنده‌های PAF سبب بهبود برخی از جنبه‌های ازدیاد حساسیت زودرس در ریه خرگوش می‌شوند. شواهد ژنتیکی اخیر نشان می‌دهند که PAF یکی از میانجی‌های شیمیایی در بیماری آسم محسوب می‌شود. آسم در کودکان با کمبود ژنتیکی PAF هیدرولاز ایجاد می‌گردد. PAF ممکن است هم‌چنین در واکنش‌های مرحله دیررس نیز نقش داشته باشد زیرا PAF می‌تواند لکوسیت‌های التهابی را فعال کند. در این وضعیت منبع اصلی PAF افزون بر ماست‌سل‌ها ممکن است بازوفیل‌ها یا سلول‌های اندوتلیال رگ (تحریک‌شده با هیستامین یا لکوترین) باشند.

سایتوکاین‌ها

ماست سل‌ها، سایتوکاین‌های مختلفی را تولید می‌کنند که احتمال دارد در ایجاد التهاب آلرژیک (واکنش مرحله حاد دیررس) کارآمد باشند. این سایتوکاین‌ها شامل TNF، IL-4، IL-5، IL-6، IL-13، CCL3، CCL4 و عوامل محرک رده‌های خون‌ساز نظیر IL-3 و عامل محرک رده گرانولوسیت ـ مونوسیت (GM-CSF) هستند. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها سبب القای رونویسی و ساخت این سایتوکاین‌ها می‌شوند، اما TNF از پیش ساخته در گرانول‌ها ذخیره و پس از اتصال متقاطع گیرنده‌های FcεRI به هم، به‌سرعت آزاد می‌گردد. هم‌چنین سلول‌های T_H2 که به جایگاه‌های واکنش‌های آلرژیک فراخوانده شده‌اند، برخی از این سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند. سایتوکاین‌های آزادشده از ماست سل‌ها یا بازوفیل‌ها و سلول‌های T_H2، به‌طور عمده مسئول واکنش مرحله دیررس می‌باشند. TNF سبب بروز مولکول‌های چسبان در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شود و همراه کموکاین‌ها عامل ارتشاح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۳). افزون بر التهاب آلرژیک، سایتوکاین‌های ماست‌سل احتمال دارد که در پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل عفونت‌ها کارآمد باشند. برای نمونه، همان‌طور که در ادامه می‌خوانید، براساس مدل‌های موشی ماست سل‌ها برای دفاعی کارآمد در مقابل عفونت‌های باکتریایی ضروری هستند، این کارکرد اجرایی بیش‌تر با میانجی‌گری TNF صورت میگیرد.

ویژگی‌های ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌هایی با منشأ مغز استخوان می‌باشند که در ارتشاحات التهابی مرحله دیررس به فراوانی یافت می‌شوند و در بسیاری از روندهای آسیب‌شناختی در بیماری‌های آلرژیک دخالت دارند. ائوزینوفیل‌ها از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و پس از تکامل در جریان خون گردش می‌کنند. GM-CSF، IL-3 و IL-15 همگی سبب پیشبرد بلوغ ائوزینوفیل‌ها، در حالت طبیعی در بافت‌های محیطی به‌ویژه پوشش مخاطی دستگاه تنفس، گوارش و ادراری ـ تناسلی یافت می‌شوند و تعداد آن‌ها تحت شرایط التهابی به‌دلیل مهاجرت به محل افزایش می‌یابد. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها

---

1. Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)
2. Platelet-activating factor (PAF)
3. Lysoglyceryl ether phosphorylcholine
4. PAF hydrolase

حاوی پروتئین‌های قلیایی است که به رنگ‌های اسیدی نظیر ائوزین متصل می‌شوند (بازگشت به جدول ۲-۲۰ و شکل ۲C-۲۰).

سایتوکاین‌های حاصل از سلول‌های T_H2 سبب فعال‌سازی و فراخوانی ائوزینوفیل‌ها به محل التهاب مرحله دیررس می‌گردند. هر دو نوع سلول‌های T_H2 و سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه ۲، از منابع IL-5 می‌باشند. IL-5 نوعی سایتوکاین فعال‌کننده قوی ائوزینوفیل می‌باشد. این سایتوکاین توانایی ائوزینوفیل‌ها را برای آزادسازی محتویات گرانول‌هایشان افزایش می‌دهد. IL-5 هم‌چنین موجب افزایش بلوغ ائوزینوفیل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان می‌گردد و در غیاب این سایتوکاین (برای نمونه، در موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-5) کمبودی در تعداد ائوزینوفیل و کارکرد آن‌ها مشاهده می‌شود. ائوزینوفیل‌ها به جایگاه‌های واکنش مرحله دیررس و جایگاه‌های عفونت کرم‌های انگلی فراخوانده می‌شوند. این فراخوانی با میانجی‌گری برهم‌کنش‌های مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها صورت می‌پذیرد. ائوزینوفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال بارزکننده سلکتین ـ E و لیگاند VLA-4 (یعنی VCAM-1)، متصل می‌شوند. IL-4 تولیدی از سلول‌های T_H2 ممکن است موجب افزایش بروز مولکول‌های چسبان برای ائوزینوفیل‌ها شود. فراخوانی و ارتشاح ائوزینوفیل‌ها به داخل بافت‌ها هم‌چنین وابسته به کموکاین ائوتاکسین[1] (CCL11) است. ائوتاکسین با سلول‌های اپی‌تلیال در جایگاه‌های واکنش‌های آلرژیک تولید گردیده و به گیرنده کموکاینی CCR3، که به‌طور ذاتی با ائوزینوفیل‌ها بارز می‌شود، متصل می‌گردد. افزون بر این، محصول کمپلمان C5a و واسطه لیپیدی PAF و LTB_4 که از ماست سل‌ها تولید می‌شوند، هم‌چنین در نقش جاذب شیمیایی ائوزینوفیل‌ها عمل می‌کنند.

ائوزینوفیل‌ها پروتئین‌هایی از گرانول آزاد می‌سازند که برای انگل‌ها سمی بوده و ممکن است سبب آزار بافت‌های طبیعی گردد. ائوزینوفیل‌ها گیرنده Fc برای IgA ،IgG و IgE دارند و احتمال دارد بتواند به اتصال متقاطع این گیرنده‌ها با اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی‌های چسبیده به گیرنده پاسخ دهند. FcεRI در سطح ائوزینوفیل‌های انسان فاقد زنجیره بتا، بخش انتقال پیام گیرنده، بوده و مشخص نیست با چه کارایی این سلول‌ها در پاسخ به اتصال متقاطع IgE دگرانوله می‌شوند. محتوای گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها شامل هیدرولازهای لیزوزومی که در دیگر گرانولوسیت‌ها هم یافت می‌شوند و نیز پروتئین‌های اختصاصی ائوزینوفیل که برای انگل‌ها بسیار سمی هستند مانند پروتئین قلیایی اصلی و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل، می‌باشد. این دو پروتئین کاتیونی هیچ‌گونه فعالیت آنزیمی شناخته‌شده‌ای ندارند، اما برای انگل‌ها، باکتری‌ها و سلول‌های بافت طبیعی سمی می‌باشند. هم‌چنین گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها پراکسیداز نیز دارند که با میلوپراکسیداز نوتروفیل‌ها فرق دارد و واکنش تولید اسید هیپوکلراید و هیپوبرومایدرا کاتالیز می‌کند. این مواد نیز برای کرم‌های انگلی، تک‌یاخته‌ها و سلول‌های میزبان سمی هستند.

ائوزینوفیل‌های فعال، همانند ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها و میانجی‌های لیپیدی نظیر PAF، پروستاگلندین‌ها و لکوترین LTC_4 و مشتقات آن یعنی LTD_4 و LTE_4 را تولید و رها می‌کنند. اهمیت میانجی‌های لیپیدی ناشی از ائوزینوفیل‌ها در ازدیاد حساسیت زودرس به‌طور کامل مشخص نشده است اما احتمال دارد که در دفاع میکروبی و آسیب‌شناسی بیماری‌های آلرژیک کارآمد باشند. ائوزینوفیل‌ها هم‌چنین انواعی از سایتوکاین‌هایی را که ممکن است سبب پیشبرد پاسخ‌های التهابی شوند، تولید می‌کنند. با وجود این اهمیت زیست‌شناختی تولید سایتوکاین با ائوزینوفیل مشخص نیست.

واکنش‌های وابسته به IgE و ماست سل‌ها

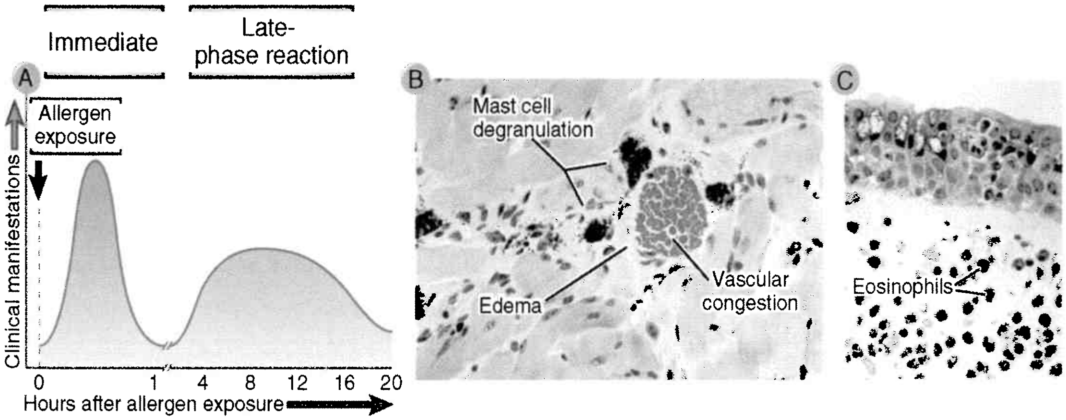
سلول‌ها و میانجی‌هایی که مورد بحث قرار گرفت مسئول تغییرات رگی زودرس و پاسخ‌های التهابی دیررس بوده که همان واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. در بخش بعدی واکنش‌های مرحله زودرس و دیررس به تفصیل شرح داده خواهد شد (شکل ۷-۲۰).

واکنش زودرس

تغییرات رگی زودرس را که طی ازدیاد حساسیت زودرس رخ می‌دهد، می‌توان در واکنش برجستگی و

---

1. Eotaxin



شکل ۷-۲۰. واکنش‌های مرحله زودرس و دیررس در آلرژی. A. کینتیک (پویاشناسی): واکنش زودرس عروقی و عضله صاف در مقابل تماس با آلرژن (برخورد با آلرژن در فرد از پیش حساس شده) در مدت چند دقیقه ایجاد می‌شود، در حالی که واکنش مرحله دیررس ۲ تا ۲۴ ساعت بعد مشاهده می‌گردد. **B,C.** شکل ظاهری: واکنش زودرس **(B)** با گشادشدن رگ، احتقان و ادم همراه است، در حالی که واکنش مرحله دیررس **(C)** با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل، نوتروفیل و سلول‌های T مشخص می‌شود.

قرمزی به دنبال تزریق درون جلدی آلرژن مشاهده نمود (شکل ۸-۲۰). این واکنش در فرد حساس که حداقل یک‌بار با آنتی‌ژن برخورد داشته است و آنتی‌بادی IgE تولید نموده، روی می‌دهد. تزریق مجدد درون جلدی همان آنتی‌ژن در فرد منجر به قرمزی محل تزریق به‌دلیل گشادشدن رگ خونی و تجمع گلبول‌های قرمز می‌گردد. پس از مدتی محل تزریق به دلیل تراوش پلاسما از وریدهای کوچک، متورم خواهد شد. این تورم نرم را برجستگی می‌نامند که قطر آن به چند سانتی‌متر می‌رسد. سپس رگ‌های خونی حاشیه ناحیه برجستگی متسع شده و از گلبول‌های قرمز پر می‌شود که حلقه‌ای قرمز مرسوم به قرمزی را ایجاد می‌کند. واکنش برجستگی و قرمزی ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از تجویز آنتی‌ژن ظاهر خواهد شد و به‌طور معمول در کم‌تر از یک ساعت ناپدید می‌شود.

واکنش‌های برجستگی و قرمزی، ناشی از فعالیت IgE و ماست سل‌ها است. بررسی‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهد که ماست‌سل‌های ناحیه برجستگی و قرمزی میانجی‌های شیمیایی از پیش ساخته خود را رها می‌سازد. ارتباط اتفاقی IgE و ماست‌سل‌ها با ازدیاد حساسیت زودرس، برای نخستین‌بار از آزمایشات ناشی از انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های IgE از یک فرد مبتلا به آلرژی به یک گیرنده طبیعی، به‌دست آمد. برای نمونه، واکنشهای ازدیاد حساسیت زودرس برضد آلرژن را می‌توان در فرد سالم با تزریق IgE از فرد حساس در پوست گیرنده ایجاد نمود. تجربیات انتقال انتخابی نخستین‌بار با سرم افراد ایمن‌شده انجام شد و عامل سرمی مسئول چنین واکنشی را رآژین[1] نام نهادند. به‌همین دلیل گاهی مولکول‌های IgE را آنتی‌بادی‌های رآژین می‌گویند. واکنش پوستی را که پس از انتقال انتخابی IgE و پس از آن تجویز آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد، آنافیلاکسی پوستی غیرفعال می‌نامند.

واکنش برجستگی و قرمزی ناشی از حساس شدن ماست‌سل‌های درم با اتصال IgE به FcεRI، اتصال متقاطع IgE با آنتی‌ژن و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها با رهاشدن میانجی‌ها، به‌طور عمده هیستامین، می‌باشد. هیستامین به گیرنده‌های هیستامین بر سطح سلول‌های اندوتلیال رگ متصل می‌شود. سلول‌های اندوتلیال PGI_2، نیتریک اکساید و PAF را سنتز و ترشح می‌کنند. این میانجی‌ها عامل گشادی نشت رگ، همان‌طور که پیش‌تر در همین فصل بیان شد، می‌باشند. به نظر می‌آید ماست‌سل‌های پوست فقط به مقدار اندکی میانجی‌های طولانی‌اثر نظیر

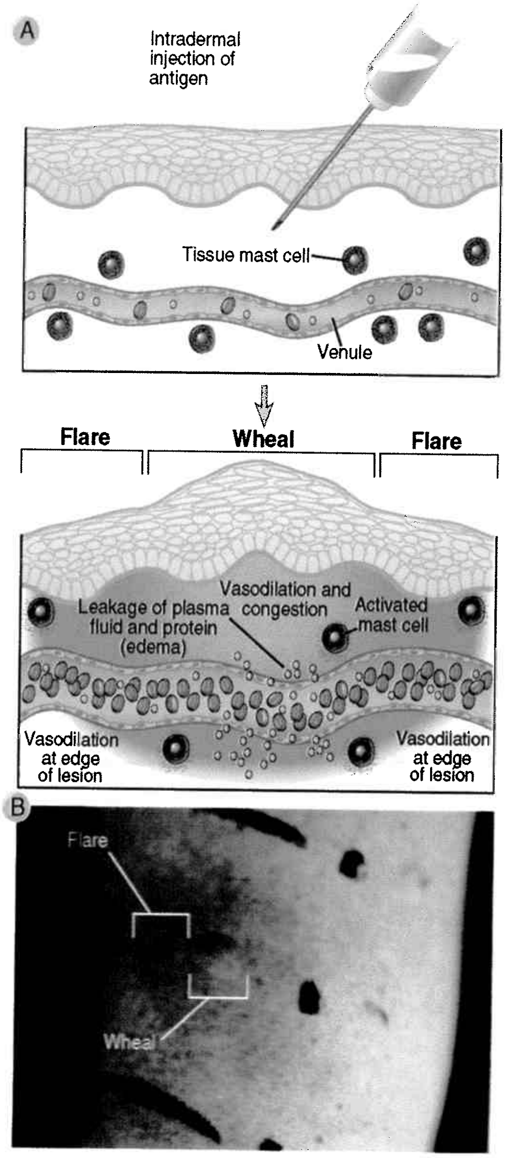
1. Reagin

لکوترین‌ها تولید می‌کنند و پاسخ برجستگی و قرمزی به سرعت فروکش می‌کند. مختصصین آلرژی اغلب بیماران را برای آلرژی به آنتی‌ژن‌های مختلف از طریق بررسی قابلیت آنتی‌ژن‌های به‌کار رفته در پوست برای ایجاد واکنش‌های برجستگی و قرمزی، آزمایش می‌کنند.

واکنش مرحله دیررس

دو تا چهار ساعت پس از واکنش زودرس برجستگی و قرمزی، واکنش مرحله دیررس، ناشی از تجمع لکوسیتهای التهابی مانند نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها و سلول‌های T_H2 ایجاد می‌گردد (بازگشت به شکل ۷-۲۰). التهاب طی ۲۴ ساعت به حداکثر می‌رسد و سپس به‌تدریج فروکش می‌کند. واکنش مرحله دیررس را نیز می‌توان مانند واکنش برجستگی و قرمزی، به‌طور غیرفعال با IgE انتقال داد و یا با آنتی‌بادی‌های ضد IgE و عوامل فعال‌کننده ماست‌سل آن را تقلید نمود. ماست‌سل‌ها سایتوکاین‌هایی نظیر عامل نکروزدهنده تومور (TNF) تولید می‌کنند که سبب افزایش بروز مولکول‌های چسبان در سطح لکوسیت‌ها، برای نمونه سلکتین -E و مولکول چسبان بین‌سلولی نوع یک[1] (ICAM-1) می‌گردند. بنابراین فعال‌شدن ماست‌سل‌ها منجر به القای فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌های می‌گردد. لکوسیت‌هایی که به‌طور معمول در واکنش‌های مرحله دیررس حضور دارند شامل ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T کمکی می‌باشند. اگرچه سلول‌های T_H2 زیرگروه غالب در واکنش‌های غیرپیچیده مرحله دیررس می‌باشند، اما سلول‌های یافت شده در درماتیت آتوپیک و آسم شامل سلولهای T_H1 و T_H17 و هم‌چنین سلول‌های T می‌باشند که هر دو سایتوکاین IL-17 و IFN-γ را تولید می‌کنند. نوتروفیل‌ها نیز اغلب در این واکنش‌ها حضور دارند. ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T_H2 گیرنده‌های CCR4 و CCR3 را بارز می‌کنند و کموکاین‌هایی که به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند از انواع مختلفی از سلول‌ها در واکنش‌های ازدیای حساسیت زودرس شامل سلول‌های اپی‌تلیال تولید می‌شوند.

1. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)



شکل ۸-۲۰. واکنش برجستگی و قرمزی در پوست. A. در پاسخ به رهاشدن و میانجی‌های شیمیایی ماست سل‌ها در مقابل تحریک آنتی‌ژنی، رگ‌های موضعی گشادشده و سپس نفوذپذیری آن‌ها به مایع و مولکول‌های بزرگ افزایش می‌یابد. بنابراین قرمزی و تورم موضعی (برجستگی) ایجاد می‌شود گشادشدن رگ‌های حاشیه این محل برجستگی، یک حلقه قرمز (قرمزی) ایجاد می‌نماید. B. تصویر واکنش برجستگی و قرمزی در پوست به‌دنبال پاسخ به تزریق آلرژن می‌باشد.

احتمال دارد واکنش مرحله دیررس بدون ایجاد یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس قابل شناسایی روی دهد. آسم برونشیال نوعی بیماری است که در آن حملات التهابی مکرر همراه با تجمعات ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T_H2، بدون تغییرات رگ که مشخصه پاسخ زودرس است به‌وقوع می‌پیوندد. در چنین اختلالاتی ممکن است فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به مقدار اندکی روی داده و سایتوکاین‌هایی که موجب ایجاد واکنش مرحله دیررس می‌شوند، به‌طور عمده از سلول‌های T تولید شوند.

استعداد ژنتیکی به بیماری‌های آلرژی

گرایش به ایجاد بیماری‌های آلرژی تحت تأثیر به ارث رسیدن چندین ژن می‌باشد. سطح بالای ساخت IgE به‌طور غیرطبیعی و در ارتباط با آتوپی، اغلب در خانواده‌ها دیده می‌شود. مطالعات خانوادگی انتقال اتوزومی (غیروابسته به جنس) آتوپی را به‌طور واضح نشان داده‌اند، اگرچه الگوی وراثتی کامل، به شکل چند ژنی است. درون همان خانواده، عضو هدف بیماری آتوپیک متغیر است. بنابراین تب یونجه، آسم و اگزما می‌توانند با درجات گوناگون در اعضای مختلف خانواده بروز کنند. اگرچه تمام این افراد، میانگین سطح IgE پلاسمایی بالاتری را نشان خواهند داد.

رویکردهای گوناگونی برای شناسایی تغییرات آلل‌های ژن‌ها صورت گرفته است تا این آلل‌های دارای خطر برای بیماری‌های آلرژی شناخته شوند. این رویکردها شامل کلونیگ وضعیتی، مطالعات ژن کاندید و مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) می‌باشند. این رویکردها بسیاری از ژن‌های مختلف مرتبط با افزایش تعداد به آسم و دیگر بیماری‌های آتوپی را شناسایی کرده‌اند (جدول ۳-۲۰). برپایه کارکردهای شناخته‌شده پروتئین‌های رمزشده با بسیاری از این ژن‌ها، می‌توان پیرامون این‌که بروز تغییر یافته یا فعالیت این پروتئین‌ها چگونه ممکن است ایجاد یا شدت بیماری‌های آلرژی را تحت تأثیر قرار دهند، حدسیات نسبی زد. با این وجود، راجع به این‌که آیا پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی با افزایش خطر برای آلرژی که در واقع بروز یا کارکرد پروتئین‌های رمزشده را تغییر می‌دهند، در ارتباط است یا نیست، هنوز دانش ما اندک است و هم‌چنین در بسیاری از موارد، این‌که چطور کارکرد پروتئین‌های رمزشده می‌تواند بر ایجاد آلرژی تأثیر بگذارد، روشن نیست.

یکی از نخستین دستاوردهای چشمگیر مطالعات ژنتیکی آلرژی، شناسایی لوکوس (جایگاه ژنی) آتوپی بر روی کروموزوم 5q، نزدیک جایگاه خوشه ژنی رمزکننده سایتوکاین‌های IL-4، IL-5، IL-9، IL-13 و گیرنده IL-4 می‌باشد. این ناحیه توجه بسیاری را به خود جلب کرد زیرا در آن‌جا ارتباط بین چندین ژن، سازوکارهای تنظیم IgE رشد و تمایز ماست‌سل و ائوزینوفیل، برقرار است. از میان ژن‌های این خوشه، به‌نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم‌ها در ژن IL-13 قوی‌ترین ارتباط را با آسم داشته باشد. لوکوس‌های ژن IL-33 و گیرنده آن (IL1R1) در مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) ژن‌های استعداد ابتلا به آسم، مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. IL-33 تولید سایتوکاین‌های مخصوص T_H2 را در انواع سلول‌های گوناگون مانند سلول‌های لنفوئید ذاتی، القا می‌کند. جهش‌های هایپومورفیک در ژن رمزکننده فیلاگرین (filaggrin)، یک سد پروتئینی در پوست و موی، خطر حساس شدن به آلرژن‌ها و پاسخ‌های IgE بعدی و بیماری آتوپی را افزایش می‌دهند.

بعضی از ژن‌ها که فرآورده‌های آن‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها را کنترل می‌کنند، با آلرژی و آسم ارتباط داشته‌اند. این ژن‌ها شامل CD14، یک جز از گیرنده لیپوپلی‌ساکارید (LPS) می‌باشد و گیرنده‌های شبه Toll و TLR4 می‌باشد. از آن‌جا که پاسخ‌های ایمنی ذاتی نیرومند به عفونت‌ها، به‌طور کلی تمایل به ایجاد پاسخ‌های T_H1 داشته و پاسخ‌های T_H2 را مهار می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰)، احتمال دارد پلی‌مورفیسم‌ها یا جهش‌ها در ژن‌هایی که موجب افزایش یا کاهش پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ارگانیسمهای عفونی می‌شوند، خطر ایجاد آتوپی را تحت تأثیر قرار دهند. دیگر مطالعات ارتباط گسترده ژنوم، ارتباط‌های واریانت‌های شایع ژن‌های بی‌شمار دیگری را با آسم و دیگر بیماری‌های آتوپی، فاش ساخته‌اند. اگرچه هم کارکرد فرآورده‌های این ژن‌ها ناشناخته مانده و هم ارتباط بین کارکردهای شناخته شده آن‌ها با ایجاد بیماری آتوپی، ناشناخته مانده است.

جدول ۳-۲۰ نمونه‌هایی از ژن‌های مرتبط با آتوپی و آسم

ژن‌های مورد نظر یا رمزکننده پروتئین	موقعیت کروموزومی	بیماری مرتبط	نقش فرضی فرآورده‌های ژن در بیماری
ژن‌های موجود در خوشه ژنی سایتوکاین (IL-4، IL-5، IL-13)، CD14، گیرنده $\beta2$ ـ آدرنرژیک	5q	آسم	IL-4 و IL-13 سبب پیشبرد تعویض نوع به IgE می‌شود، IL-5 موجب رشد و فعال‌سازی ائوزینوفیل می‌گردد؛ CD14 بخشی از گیرنده LPS بوده که با برهم‌کنش با TLR4 احتمال دارد تعادل بین پاسخ‌های T_H1 و T_H2 به آنتی‌ژن را تحت تأثیر قرار دهد؛ گیرنده بتا دو ـ آدرنرژیک انقباض عضله صاف برونش را تنظیم می‌نماید
MHC کلاس II	6p	آسم	احتمال دارد برخی از آلل‌ها پاسخ‌های سلول T به آلرژن‌ها را تنظیم نمایند
زنجیره بتای FcεRI	11q	آسم	میانجی فعال‌سازی ماست‌سل
عامل سلول بنیادی، IFN-γ، STAT6	12q	آسم	عامل سلول بنیادی رشد و تمایز ماست‌سل را تنظیم می‌نماید؛ اینترفرون ـ گاما با کارکرد IL-4 مقابله می‌کند؛ STAT6 میانجی انتقال پیام ناشی از IL-4 است
زنجیره آلفای گیرنده IL-4	16	آسم	زیرواحد گیرنده‌های هر دوی IL-4 و IL-13
ADAM33	20p	آسم	متالوپروتئیناز شرکت‌کننده در تغییر شکل راه‌های هوایی
DPP10	2q14	آسم	پپتیدازی که احتمال دارد در فعالیت کموکاین و سایتوکاینی را تنظیم می‌نماید
PHF11	13q	آسم	تنظیم‌کننده رونویسی شرکت‌کننده در گسترش کلونال سلول B و بروز Ig
ORMDL3	17q	آسم	پاسخ التهابی به استرس ER
شبه گیرنده IL-1 نوع ۱ (گیرنده IL-33)	2q	آسم	IL-33 موجب القا سایتوکاین‌های T_H2 در سلول‌های T، ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های لنفوئید ذاتی می‌گردد
فسفودی استراز 4D	5q	آسم	تخریب‌کننده cAMP و تنظیم‌کننده انقباض‌پذیری عضله صاف راه‌های هوایی
فیلاگرین (Filaggrin)	1q	درماتیت آتوپیک	جزئی از کراتینوسیت‌های تمایز یافته نهایی که برای کارکرد سد اپی‌تلیال مهم می‌باشد

عوامل محیطی دخیل در آلرژی

روشن است که تأثیرات محیطی، نقش چشمگیری در ایجاد آلرژی دارند و آن‌ها با عوامل خطر ژنتیکی، اثر هم‌افزایی (synergic) دارند. تأثیرات محیطی شامل برخورد با خود آلرژن‌ها، ارگانیسم‌های عفونی و دیگر عوامل محتمل مانند آلودگی هوا که کارکرد سد مخاطی را تحت تأثیر می‌گذارند، می‌باشند. از این گذشته، زمانی از زندگی که با این عوامل محیطی برخوردی صورت می‌گیرد، به‌ویژه برخورد در اوایل زندگی، به نظر دارای اهمیت می‌باشد.

برخورد با میکروب‌ها در دوران کودکی، ممکن است خطر ایجاد آلرژی‌ها را کم کند. یک توضیح احتمالی برای شیوع افزایش یافته آسم و دیگر بیماری‌های آتوپی در کشورهای صنعتی، آن است که به‌طور کلی، فراوانی عفونت‌ها در این کشورها، کمتر است. اطلاعات اپیدمیولوژی متعددی نشان می‌دهند که در اوایل دوران کوکی برخورد با میکروب‌های محیطی مانند آن‌هایی که در کشتزارها و نه در شهرها یافت می‌شوند، با کاهش شیوع بیماری‌های آلرژی، در ارتباط می‌باشد. بر پایه این داده‌ها، فرضیه بهداشت[1] شکل گرفت که عنوان می‌کند برخورد با همسفره‌گان دستگاه گوارش و عفونت‌ها در اوایل زندگی،

1. Hygiene hypothesis

منجر به بلوغ تنظیم‌شده سیستم ایمنی و شاید تکامل اولیه سلول‌های T تنظیمی، می‌گردد. در نتیجه، بعدها در زندگی چنین افرادی به احتمال کمتری پاسخ‌های T_H2 به آنتی‌ژن‌های محیطی دیده می‌شود و به احتمال کمتری نیز بیماری‌های آلرژی ایجاد می‌شوند.

بیماری‌های آلرژیک در انسان: بیماری‌زایی و درمان

دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها مرحله اصلی همه بیماری‌های آلرژی است و تظاهرات آسیب‌شناختی در چنین بیماری‌هایی به بافت یکه میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها به آن اثر می‌کند و نیز مزمن شدن روند التهابی حاصله، بستگی دارد. بیماران آتوپیک علائمی از یک یا چند بیماری آلرژی را نشان می‌دهند. شایع‌ترین انواع بیماری‌های آلرژیک، رینیت آلرژیک[1] (تب یونجه[2])، آسم برونشیال، درماتیت آتوپیک[3] (اگزما[4]) و آلرژی غذایی است. به چند دلیل تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی واکنش‌های آلرژیک با توجه به آناتومی محل واکنش متفاوت است. محل تماس با آلرژن، اعضا و بافت‌های درگیر را تعیین می‌کند. برای نمونه، آلرژن‌های تنفسی ایجاد رینیت آلرژیک و آسم نموده، در حالی که آنتی‌ژن‌های خوراکی ایجاد استفراغ و اسهال می‌کنند (اما اگر در دوزهای بالاتری خورده شوند، می‌توانند علائم تنفسی و پوستی نیز ایجاد کنند) و آنتی‌ژن‌های تزریقی سبب آثار سیستمیک می‌شوند. فراوانی ماست‌سل‌ها در اعضای هدف مختلف نیز بر شدت پاسخ کارآمدند. ماست‌سل‌ها به‌ویژه در پوست و مخاط دستگاه تنفس و گوارش یافت می‌شوند و این بافت‌ها متحمل بیش‌ترین آزار در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌شوند. فنوتایپ ماست‌سل موضعی می‌تواند بر ویژگی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس تأثیر بگذارد، برای نمونه، ماست‌سل‌های بافت همبند با محتوای غنی از هیستامین مسئول واکنش برجستگی و قرمزی در پوست هستند.

در بخش بعدی ویژگی‌های اصلی تظاهرات آلرژی در بافت‌های مختلف شرح داده خواهد شد.

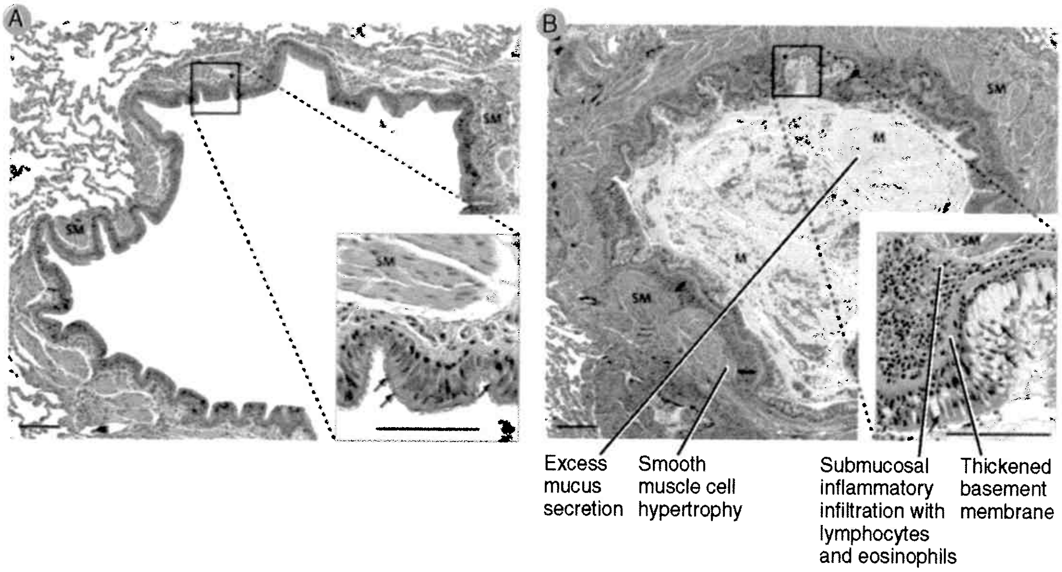
آنافیلاکسی سیستمیک

آنافیلاکسی نوعی واکنش ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد که مشخصه آن وجود ادم در بسیاری از بافت‌ها و افت فشارخون در اثر گشادشدن رگ است. واکنش سیستمیک به‌طور معمول ناشی از ورود آنتی‌ژن تزریقی نظیر گزش حشرات با جذب آنتی‌ژن از سطوح اپی‌تلیالی مانند پوست یا مخاط روده می‌باشد. آلرژن سبب فعال‌شدن ماست سل‌ها در بسیاری از بافت‌ها می‌شود، در نتیجه میانجی‌هایی رها می‌شود که به بستر رگ در سراسر بدن دسترسی می‌یابند کاهش توان رگ‌ها و نشست پلاسما منجر به افت فشارخون و شوک می‌شود که موسوم به شوک آنافیلاکسی است و در بیش‌تر موارد کشنده است. آثار قلبی ـ عروقی همراه با انقباض راه‌های هوایی فوقانی و تحتانی، تحریک زیاد، ریزش ترشحات مخاطی در روده و مجاری تفسی و ضایعات کهیری (کهیر[5]) در پوست می‌باشد، هنوز مشخص نیست که کدام میانجی شیمیایی ماست سل بیش‌ترین نقش را در شوک آنافیلاکسی دارد. درمان حیات‌بخش در این شرایط تجویز اپی‌نفرین است که آثار انقباض برونشی و گشادشدن رگ را خنثی می‌کند. هم‌چنین اپی‌نفرین برون‌ده قلبی را بهبود می‌دهد و بیمار را از دچارشدن به کلاپس قلبی ـ عروقی و مرگ می‌رهاند. تجویز آنتی‌هیستامین‌ها نیز در آنافیلاکسی مفید است که نمایانگر نقش هیستامین در این واکنش‌ها است.

آسم برونشیال

آسم از بیماری‌های التهابی است که به‌علت تکرار واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس پی‌درپی و واکنش‌های مرحله دیررس در ریه ایجاد می‌شود و منجر به عوارض سه‌گانه (triad) بالینی آسیب‌شناسی ذیل می‌شود: انسداد گذرا و قابل برگشت راه‌های هوایی، التهاب مزمن ائوزینوفیلی برونش‌ها و هایپرتروفی عضلات صاف راه هوایی و افزایش تحریک‌پذیری به عوامل منقبض‌کننده برونش (شکل ۹-۲۰). بیماران، دچار حمله‌های تنگی برونش و افزایش

1. Allergic rhinitis
2. Hay fever
3. Atopic dermatitis
4. Eczema
5. Hives



شکل ۹–۲۰. ویژگی‌های آسیب‌شناسی بافت آسم برونشیال. آسم برونشیال آتوپیک ناشی از ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه همراه با واکنش مزمن مرحله دیررس است. مقطع عرضی یک برونش طبیعی در شکل (A) نشان داده شده است؛ برونش بیمار با آسم در شکل (B) مشاهده می‌گردد. برونش بیمار دارای مقدار زیادی موکوس (M) و تعداد زیادی سلول‌های التهابی زیر مخاط (شامل ائوزینوفیل‌ها) و هایپرتروفی عضله صاف (SM) می‌باشد.

تولید موکوس غلیظ می‌گردند که منجر به انسداد بیش‌تر برونش و تشدید مشکلات تنفس می‌گردد. آسم به‌وفور با برونشیت و آمفیزم دیده می‌شود. البته همراهی این بیماری‌ها منجر به تخریب شدید بافت‌ها می‌شود. افراد مبتلا ممکن است مرگ‌ومیر زیادی داشته باشند و آسم می‌تواند کشنده باشد. حدود ۲۰ میلیون نفر در ایالات متحده امریکا مبتلا به آسم هستند و شیوع بیماری به‌طور قابل ملاحظه‌ای در سال‌های اخیر افزایش یافته است. شیوع آسم در دیگر کشورهای صنعتی مشابه هم است ولی احتمال دارد که در نواحی کمتر توسعه یافته جهان، باشد.

حدود ۷۰ درصد موارد آسم ناشی از ازدیاد حساسیت شدید زودرس با میانجی‌گری IgE می‌باشد. اما حدود ۳۰ درصد موارد آسم ابسته به آتوپی نیستند و احتمال دارد که با عوامل غیرایمونولوژیک نظیر داروها، هوای سرد و ورزش آغاز گردند. در آسم غیرآتوپیک، پاتوفیزیولوژی تنگی راه‌های هوایی مشابه آسم آتوپیک است ولی احتمال دارد که دیگر سازوکارهای دگرانوله‌شدن ماست سل‌ها (برای نمونه، تولید موضعی انتقال‌دهنده‌های عصبی)، دلیل بیماری باشد.

احتمال دارد پاتوفیزیولوژی آسم آتوپیک با فعال‌شدن ماست‌سل‌ها در پاسخ به اتصال آلرژی به IgE و همچنین واکنش سلول‌های T_H2 با آلرژن‌ها آغاز می‌گردد (شکل ۱۰–۲۰). میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌های حاصل از ماست‌سل‌های T_H2 می‌شود. احتمال دارد التهاب مزمن در این بیماری بدون فعال‌شدن ماست‌سل ادامه یابد. شواهد تجربی موجود حاکی از دخالت زیرگروه‌های دیگر سلول T، شامل سلول‌های T_H1 و T_H17 و همچنین سلول‌های T ترشح‌کننده IL-9 در آسیب‌شناسی بیماری می‌باشند. گمان می‌رود که هیپروتروفی و افزایش تحریک‌پذیری عضلات صاف نیز ناشی از میانجی‌های شیمیایی و سایتوکاین‌های لکوسیت‌ها باشد. ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها همگی میانجی‌هایی تولید می‌کنند که موجب انقباض عضلات صاف راه‌های هوایی می‌شوند. مهم‌ترین میانجی‌های منقبض‌کننده راه هوایی LTC_4 و LTD_4 و

LTE_4 هستند. در بعضی از آزمایشات بالینی، بادارنده‌های سنتز LTC_4 یا بازدارنـده‌های گـیرنده لکـوترین از انـقباض راه‌های هوایی القاشده با آلرژن پیشگیری می‌کنند. افـزایش ترشح موکوس نـاشی از اثـر سـایتوکاین‌ها، بـه‌طور عـمده IL-13، بر سلول‌های اپی‌تلیال برونش می‌باشد.

درمان‌های حاضر برای آسم دو هدف اصـلی را دنـبال می‌کنند: پیشگیری و برطرف کردن التـهاب، و شـل کـردن عضلات صاف راه هوایی، در سال‌های اخیر درمان بیش‌تر متوجه عوامل ضدالتهابی در نقش درمان اولیه بوده است. در حال حاضر چندین گروه از عوامل ضدالتـهاب اسـتفاده مـــی‌شوند. کـــورتیکواســـتروئیدهای تـــنفسی تـــولید ســـــایتوکاین‌های التـــهابی را مـــهار مـــی‌سازند. کـــورتیکواســـتروئیدها هـم‌چنین مـی‌توانـند بـه صـورت سیستمیک، به‌ویژه زمانی که در جریان حمله حاد استفاده شوند، موجب کاهش التهاب گردند. مـهم‌ترین روش شـل کردن عضلات صاف برونش‌ها، افزایش سطح درون سلولی cAMP در سـلول عـضله صـاف است کـه مـوجب مـهار انـقباض مـی‌شود. داروهـای اصـلی مـورد اسـتفاده، فعال‌کننده‌های آدنیلات سیکلاز نظیر اپی‌نفرین و عـوامـل بتا ـ دو آدرنرژیک[1] می‌باشند. تئوفیلین[2] خوراکـی یکـی از داروهای ضد آسم شایع است که آنزیم‌های فسفودی‌استراز راه cAMP را تجزیه می‌کنند، مهار می‌کند. بـا وجـود ایـن تئوفیلین ممکن است هم‌چنین آثار ضدالتهابی غیرمرتبط با آثار آن در شل کردن عضلات صاف داشته باشد که البته این آثار در کـارایـی آن نـقش دارنـد. مـهارکننده‌های لکـوترین، اتصال لکوترین‌های منقبض‌کننده برونش را بـه سـلول‌های عضلات صـاف راه‌هـای هـوایـی مـهار مـی‌نمایند. نـوعی آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IgE انسانی شـده بـرای درمـان تأیید شده کـه بـه‌طور کـارآمـدی سـطح IgE سـرمی را در بیماران کاهش می‌دهد. از آن‌جا که هیستامین نقش اندکی در انـقباض راه‌هـای هـوایـی دارد بـنابرایـن آنـتی‌هیستامین‌ها آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 در درمان آسم مفید نیستند. در حقیقت به‌دلیل آن که بسیاری از هیستامین‌ها آنتی‌کلینرژیک هستند، این داروها ممکن است از طریق افزایش ترشحات موکوس سبب تشدید انقباض راه‌های هوایی شوند.

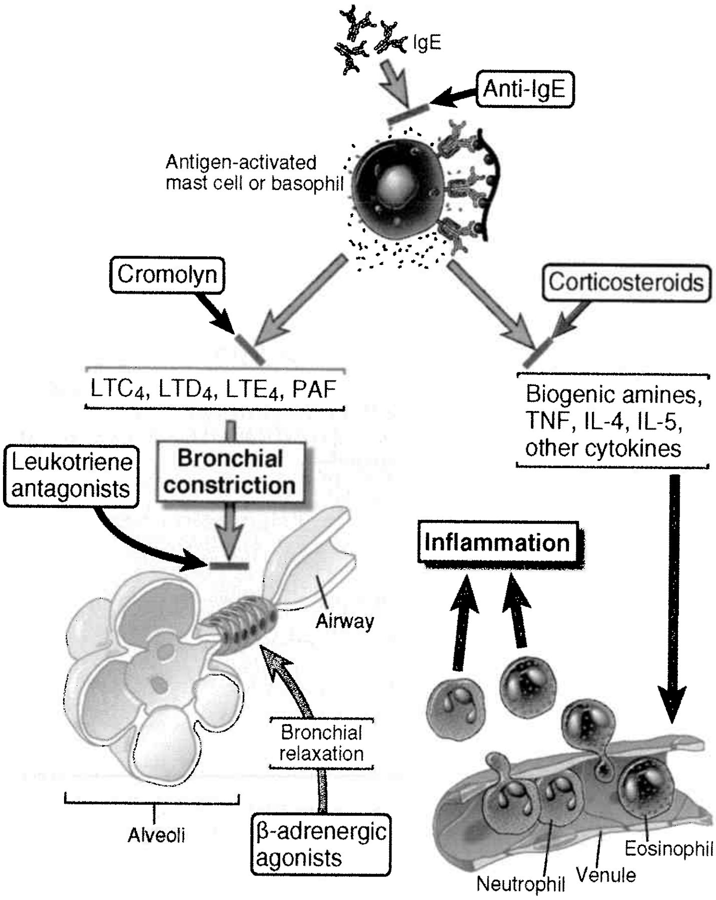
واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در مجرای فوقانی تنفسی، مجرای گوارشی و پوست

رینیت آلرژیک که «تب یونجه» نیز نامیده می‌شود، شـاید شایع‌ترین بیماری آلرژی باشد که ناشی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس بـه گـرده‌های گـیاهان و هـیره (مـایت) گردوغبار منزل در قسـمت فـوقانی دسـتگاه تـنفس است. تظاهرات آسیب‌شناختی و بالینی شامل ادم مخاط، ارتشاح لکـوسیت‌ها بـا ائـوزینوفیل‌های فـراوان، تـرشح مـوکوس، سرفه، عطسه و تنفس دشوار می‌باشد کـه بـا کـونژکتیویت آلرژیک همراه است. برآمدگی‌های متمرکز در مخاط بـینی، پولیپ‌های بـینی نـامیده مـی‌شوند، هـمراه بـا مـایع ادم و ائوزینوفیل‌ها می‌باشند و ممکن است در بیمارانی به‌وجود آیند که از درگیری‌های پی‌دری و فراوان رینیت آلرژیک رنج می‌برند. آنتی‌هیستامین‌ها رایج‌ترین داروهای به‌کار رفته در درمان رینیت آلرژیک می‌باشند.

آلرژی‌های غذایی واکنش‌های ازدیاد حساسیت به مواد خوراکی مـی‌باشند کـه مـنجر بـه آزادسـازی مـیانجی‌های شـیمیایی از مـاست‌سل‌های مـخاط و زیـرمخاط روده در مجرای گوارشی، می‌شود. تظاهرات بالینی بـه‌وجود آمـده، شامل افزایش حـرکات دودی، افـزایش تـرشح مـایعات از سلول‌های پوششی روده همراه با علائم تورم دهان و حلق، و تهوع و اسهال می‌باشد. هم‌چنین رینیت، کهیر و اسپاسم خـفیف بـرونش‌ها اغـلب بـا واکـنش‌های آلرژی بـه مـواد خوراکی در ارتباط می‌باشد کـه مـؤید گـردش سـیستمیک آنتی‌ژن می‌باشد و ممکن است به‌طور اتفاقی آنافیلاکسـی سیستمیک هم رخ دهد. واکنش‌های آلرژیک به بسیاری از غذاهـا گـزارش شـده است ولی شـایع‌ترین مـواد غـذایـی آلرژیک شامل بادام‌زمینی و حـلزون صـدف‌دار مـی‌باشند. ممکن است بیماران آن‌چنان به این آلرژن‌ها حساس باشند که حتی به‌علت حضور اندک و اتفاقی این مواد در غذاهـا دچار واکنش سیستمیک شدید گردند.

واکنش‌های آلرژی رایج در پـوست بـه‌صورت کـهیر و درماتیت آتوپیک آشکار می‌شوند. کهیر، که نوعی واکـنش برجستگی و قرمزی حاد می‌باشد، با مـیانجی‌های مـاست سل‌ها ایجاد می‌شود. کهیر در پاسخ به تـماس مسـتقیم بـا

1. β_2-adrenergic
2. Theophyline



شکل ۱۰-۲۰. میانجی‌های شیمیایی و درمان آسم. لکوترین تولیدی از ماست‌سل و عامل فعال‌کننده پلاکتی (PAF) به‌نظر می‌رسد میانجی‌های اصلی در تنگی حاد برونش باشند. هدف درمان شامل کاهش فعال‌سازی ماست‌سل‌ها با داروهایی نظیر کرومولین و مقابله با کارکرد میانجی‌های شیمیایی بر عضله صاف برونش با استفاده از داروهای گشادکننده، برونش مانند اپی‌نفرین و تئوفیلین می‌باشند. این داروها نیز می‌توانند فعال‌شدن ماست‌سل‌ها را مهار کنند. سایتوکاین‌های حاصل از ماست‌سل میانجی‌های سایتوکاین‌ها می‌شود. سلول‌های T کمکی نیز سایوکاین تولید می‌نمایند (نشان داده نشده است).

آلرژن یا پس از ورود آلرژن به جریان خون از طریق مجرای روده یا از طریق تزریق، بروز می‌یابد. از آن‌جا که واکنش ایجادشده به‌طور عمده با میانجی‌گری هیستامین است بنابراین آنتی‌هیستامین‌ها (آنتاگونیست‌های گیرنده H_1) می‌توانند پاسخ را کاهش دهند و پای ثابت درمان محسوب می‌شوند. کهیر ممکن است از چند ساعت تا چندین روز باقی بماند. درماتیت آتوپیک (هم‌چنین به‌طور مرسوم، اگزما نیز خوانده می‌شود) بخشی از علائم سه‌گانه آتوپی (درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک و آسم) می‌باشد، اما جداگانه نیز می‌تواند رخ دهد. یکی از اختلالات شایع پوست بوده که احتمال دارد عامل اگزمای مزمن واکنش مرحله دیررس به آلرژن در پوست باشد. این احتمال وجود دارد که در واکنش مرحله دیررس پوستی، TNF، IL-4 و سایر سایتوکاین‌ها از سلول‌های T_H2 و ماست سل‌ها تولید شوند. این سایتوکاین‌ها بر سلول‌های اندوتلیال رگ اثر کرده و سبب پیشبرد التهاب می‌شوند. هم‌چنان‌که سایتوکاین

انتظار می‌رود، التهاب مرحله دیررس با آنتی‌هیستامین‌ها مهار نمی‌شود. بنابراین این پاسخ را می‌توان با کورتیکواستروئیدها، که مهارکننده ساخت سایتوکاین می‌باشند، مهار کرد. کودکانی که دارای تغییرات ژنتیکی در کارکرد سد پوستی می‌باشند (به علت جهش هایی در ژن رمزکننده فیلاگرین) به‌شدت به درماتیت آتوپیک حساس می‌باشند و این کودکان اغلب رو به ایجاد آسم خواهند رفت.

ایمنی درمانی (ایمونوتراپی) برای بیماری‌های آلرژیک

ایمنی‌شناسان بالینی، افزون بر درمان عوارض ازدیاد حساسیت زودرس که پیش‌تر اشاره شد، تلاش می‌کنند که شروع واکنش‌های آلرژیک را با درمان‌هایی با هدف تغییر پاسخ ایمنی اختصاصی برای آلرژن در بیمار، محدود سازند. چند روش تجربی برای کاهش تولید IgE اختصاصی پیشنهاد شده است. در روشی موسوم به **حساسیت‌زدایی**[1]، مقدار اندکی از آنتی‌ژن با مقادیر افزاینده به روش زیرجلدی تجویز می‌گردد. در این روش، سطح IgE اختصاصی کاهش می‌یابد اما تیتر IgG افزایش می‌یابد. احتمال دارد آنتی‌بادی IgG با خنثی کردن آنتی‌ژن و مهار بازخورد (فیدبک) آنتی‌بادی، سبب مهار تولید IgE می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۲). احتمال دارد نحوه اثر حساسیت‌زدایی، القای تحمل اختصاصی سلول T یا تغییر فنوتایپ سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن از T_H2 به T_H1 است؛ با این حال هیچ‌گونه شواهد روشنی برای اثبات این فرضیه‌ها وجود ندارد. آثار سودمند حساسیت‌زدایی احتمال دارد که درعرض چند ساعت حتی قبل از تغییر سطح IgE، ظاهر گردد. هر چند سازوکار دقیق این روش نامشخص است، اما در پیشگیری از پاسخ‌های آنافیلاکسی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی (نظیر زهر حشرات) یا داروهای حیاتی (نظیر پنی‌سیلین) بسیار مفید بوده است. به هر حال کارایی این روش در بیماری‌های مزمن آتوپیک نظیر تب یونجه و آسم بسیار متغیر است.

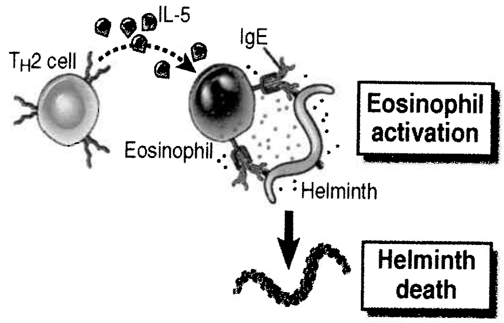
دیگر رویکردهایی که برای کاهش مقدار IgE استفاده می‌شوند عبارتند از تزریق سیستمیک آنتی‌بادی ضد IgE مونوکلونال انسانی شده، همان‌طور که پیش‌تر بیان شد و یک آنتی‌بادی برای زیرواحد مشترک گیرنده‌های IL-4 و IL-13 که در کارآزمایی‌هایی بالینی نشان داده شده است که در زیرگروهی از بیماران مبتلا به آسم و درماتیت آتوپیک، کارآمد می‌باشد.

نقش‌های محافظتی واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE و ماست سل

هر چند بیش‌تر شناخت ما درباره پاسخ‌های ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها، حاصل مطالعه بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس است، منطقی است که فرض شوداین واکنش‌ها در روند تکامل برای نقش حفاظتی که در بدن ایفا می‌کنند، به‌وجود آمده باشند. در واقع شواهدی در دست است که پاسخ‌های با واسطه IgE و ماست سل در دفاع در مقابل برخی عفونت‌ها اهمیت دارند. اکثر این شواهد از پژوهش‌ها موش‌های فاقد IgE، سایتوکاین‌های T_H2 و یا ماست‌سل‌ها به‌دست آمده است که در دفاع بر ضد انواع خاصی از عفونت‌ها مهم می‌باشند.

یکی از کارکردهای اصلی محافظتی واکنش ایمنی با میانجی‌گری IgE، ریشه کنی انگل‌ها است. کشته‌شدن کرم‌های انگلی با میانجی‌گری ائوزینوفیل، دفاعی کارآمد بر ضد این‌گونه ارگانیسم‌ها می‌باشد (شکل ۱۱-۲۰ و بازگشت به فصل ۱۰). بنابراین فعالیت IL-4 و IL-13 در تولید IgE و IL-5 در فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها شاید در دفاع هماهنگ بر ضد کرم‌ها مهم باشد. افزون بر این فعال‌شدن ماست‌سل‌ها با IgE در دستگاه گوارش، با افزایش حرکات دودی و ترشح موکوس، به دفع انگل از لوله گوارشی کمک می‌کند. مطالعات موشی نقش مفید IgE و ماست سل را مشخص کرده است. برای نمونه، موش‌هایی که آنتی‌بادی ضد IL-4 دریافت کرده‌اند و یا موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-4 قادر به تولید IgE نیستند و مقاومت کم‌تری در ابتلا به بعضی از عفونت‌های کرمی دارند. موش‌های فاقد ژن IL-5 که قادر به فعال کردن ائوزینوفیل‌ها نیستند نیز مستعد ابتلا به بعضی عفونت‌های کرمی می‌باشند. از این گذشته، موش‌های دچار نقص ژنتیکی تولید ماست‌سل، مستعد ابتلا به لارو کنه‌ها هستند ولی انتقال انتخابی IgE

---
1. Desensitization



شکل ۱۱-۲۰. فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها برای کشتن کرم‌های انگلی. IL-5 ترشح‌شده از سلول‌های T_H2 توانایی ائوزینوفیل‌ها را برای کشتن کرم‌های انگلی افزایش می‌دهد. اتصال متقاطع FcεRI سطح ائوزینوفیل‌ها با IgE متصل به آنتی‌ژن‌های کرم‌های انگلی سبب القای دگرانوله‌شدن این سلول‌ها و رهاشدن آنزیم‌های سمی برای انگل‌ها می‌شود.

اختصاصی و ماست‌سل‌ها (نه فقط یکی از آن‌ها)، مصونیت ایجاد می‌کند، لاروها با واکنش مرحله دیررس ریشه‌کن می‌شوند.

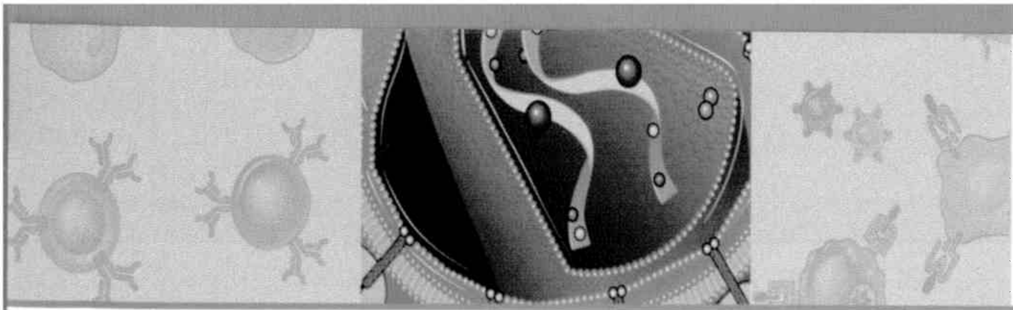
ماست سل‌ها، در نقش بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های باکتریایی، نقش محافظتی مهمی بر عهده دارند. مطالعه در موش‌ها نشان داده است که ماست سل‌ها می‌توانند در جریان عفونت حاد باکتریایی سازوکارهای غیروابسته به IgE فعال شوند و میانجی‌های شیمیایی تولیدی نقش مهمی در پاک‌سازی عفونت خواهد داشت. موش‌ها با کمبود ماست سل توانایی پاک‌سازی عفونت حاد باکتریایی صفاق را نداشته و در مقایسه با موش‌های طبیعی احتمال مرگ‌ومیر در آن‌ها بیش‌تر است. نقش حفاظتی ماست‌سل‌ها در این مورد با میانجی‌گری TNF اعمال می‌شود و ناشی از جذب نوتروفیل‌ها به صفاق به‌ویژه واکنش مرحله دیررس می‌باشد. سازوکارهای فعال‌شدن ماست‌سل در پاسخ‌های ایمنی ذاتی ناشناخته است، اما احتمال دارد که به دلیل فعال‌شدن کمپلمان و آزادشدن جزء C5a باشد که عامل گرانوله شدن و فعال‌شدن مستقیم ماست سل‌ها می‌باشند. هم‌چنین احتمال دارد مسیر کلاسیک کمپلمان با آنتی‌بادی‌های طبیعی فعال شود. این آنتی‌بادی‌ها را سلول‌های B نوع B1 تولید می‌کنند که قادر به شناسایی میکروب‌های شایع می‌باشند. هم‌چنین فرآورده‌های میکروبی می‌توانند با اتصال به گیرنده‌های شبه Toll سطح ماست‌سل‌ها، این سلول‌ها را فعال نمایند.

در موش نشان داده شده است که پروتئازهای منشأ گرفته از ماست‌سل‌ها موجب تخریب برخی از سموم مارها و حشرات می‌شوند. این شکل غیرمعمول «ایمنی ذاتی» بر ضد ارگانیسم‌های غیرمیکروبی، بالقوه کشنده می‌باشد.

چکیده

- حساسیت زودرس واکنش ایمنی است که با اتصال آنتی‌ژن به IgE موجود در سطح ماست سل آغاز می‌گردد و منجر به آزادسازی میانجی‌های التهابی می‌شود.
- مراحل ایجاد ازدیاد حساسیت زودرس عبارتند از: تماس با آنتی‌ژنی (آلرژن) که محرک پاسخ‌های T_H2 و تولید IgE است، اتصال IgE به گیرنده‌های Fcε با آلرژن، فعال‌شدن ماست سل‌ها و سرانجام رهاشدن میانجی‌های شیمیایی.
- به افراد مستعد بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، آتوپیک گفته می‌شود که در مقایسه با فراد غیرآتوپیک سطح سرمی IgE بیش‌تری داشته و در آن‌ها مقدار گیرنده Fc برای IgE در هر ماست سل بیش‌تر است. ساخت IgE به‌دنبال تماس با آنتی‌ژن و IL-4 ترشح‌شده از سلول‌های T_{FH}، القا می‌شود.
- ماست سل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ می‌گیرند و در بافت‌ها تکامل می‌یابند. این سلول‌ها گیرنده با میل پیوندی زیاد برای IgE (FcεRI) و گرانول‌های سیتوپلاسمی دارند که میانجی‌های مختلف التهابی را در خود ذخیره می‌کنند. زیرگروه‌های ماست سل شامل ماست‌سل‌های مخاطی و بافت همبند هستند که میانجی‌های شیمیایی متفاوتی تولید می‌کنند. بازوفیل‌ها نوعی گرانولوسیت در گردش خون هستند که دارای گیرنده‌های با میل پیوندی زیاد برای Fcε و گرانول‌های با محتویات مشابه ماست سل‌ها می‌باشند.

- ائوزینوفیل‌ها گروه خاصی از گرنولوسیت‌ها هستند که با کموکاین‌ها و IL-4 به جایگاه‌های واکنش‌های التهابی فراخوانده شده و با IL-5 فعال می‌شوند. ائوزینوفیل‌ها سلول‌های اجرایی در کشتن انگل‌ها می‌باشند. در واکنش‌های آلرژیک ائوزینوفیل‌ها در ایجاد آسیب بافتی نقش دارند.
- پس از اتصال آنتی‌ژن به IgE در سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، گیرنده‌های با میل پیوندی زیاد برای Fcε دچار اتصال متقاطع می‌شوند و پیام‌رسان‌های درون سلولی ثانویه را فعال می‌کنند، که منجر به آزادسازی محتویات گرانول‌ها و ساخت میانجی‌های شیمیایی جدید می‌شود. ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌های فعال سه دسته اصلی از میانجی‌های شیمیایی شامل آمین‌های بیوژنیک نظیر هیستامین، میانجی‌های لیپیدی نظیر پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و PAF و سایتوکاین‌هایی نظیر TNF ، IL-4 ، IL-13 و IL-5 را تولید می‌کنند.
- آمین بیوژنیک و میانجی‌های لیپیدی عامل واکنش‌های سریع ازدیاد حساسیت زودرس نظیر افزایش نفوذپذیری، نشست رگی و ادم، تنگی برونش و افزایش حرکات روده می‌باشند. سایتوکاین‌های رهاشده از ماست‌سل‌ها و T_H2 واسطه واکنش دیررس، که نوعی واکنش التهابی همراه با ارتشاح نوتروفیل و ائوزینوفیل می‌باشند.
- اعضای مختلف انواع مشخصی از ازدیاد حساسیت زودرس را نشان می‌دهند. هر آلرژن قادر است واکنش سیستمیک به نام شوک آنافیلاکسی را ایجاد نماید. آسم تظاهری از ازدیاد حساسیت زودرس و واکنش مرحله دیررس در ریه است. رینیت آلرژیک (تب یونجه) شایع‌ترین بیماری آلرژی در راه‌های تنفسی فوقانی است. آلرژن‌های غذایی سبب اسهال و استفراغ می‌شوند. تظاهر ازدیاد حساسیت زودرس در پوست به شکل برجستگی و قرمزی و واکنش‌های مرحله دیررس است که احتمال دارد منجر به اگزمای مزمن گردد.
- هدف دارودرمانی مهار تولید میانجی‌های شیمیایی از ماست سل‌ها و مهار یا مقابله با آثار میانجی‌های شیمیایی بر اعضای هدف است. هدف ایمنی درمانی جلوگیری یا کاهش سلول‌های T_H2 اختصاصی برای آلرژن‌ها و تولید IgE می‌باشد.
- واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس از طریق روند ADCC با واسطه ائوزینوفیل و IgE و افزایش حرکات دودی، سبب حفاظت در مقابل عفونت‌های انگلی می‌گردند. هم‌چنین، ماست سل‌ها ممکن است نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل عفونت‌های باکتریایی داشته باشند.



فصل
۲۱

نقص ایمنی مادرزادی اکتسابی

یکپارچگی سیستم ایمنی برای دفاع در مقابل ارگانیسم‌های عفونت‌زا و فرآورده‌های سمی آن‌ها و نیز برای ادامه حیات افراد لازم است. نقص در یک یا بیش‌تر از اجزاء این سیستم سبب ایجاد عوارض شدید و حتی کشنده می‌شود که به آن‌ها بیماری‌های نقص ایمنی می‌گویند. این بیماری‌ها را در دو گروه وسیع دسته‌بندی می‌کنند. نخست، نقص‌های ایمنی مادرزادی (اولیه[1]) که اختلال ژنتیکی می‌باشند و فرد به عفونت‌های مختلفی حساس می‌باشد. این بیماری‌ها اغلب در نوزادی و اوایل دوران کودکی ظاهر می‌شوند ولی گاهی اوقات علائم بالینی در سنین بالاتر مشخص می‌شوند. شیوع این بیماری‌ها در ایالات متحده امریکا ۱ در ۵۰۰ تولد برآورد شده است که با اختلال در یک یا چند بخش از سیستم ایمنی همراه می‌باشند. اگرچه فقط نسبت کمی از این اختلالات به‌قدری شدید هستند که منجر به عوارض مرگبار می‌شوند. دوم، نقص‌های ایمنی اکتسابی (ثانویه[2]) که در نتیجه فقر غذایی، سرطان منتشر، داروهای سرکوب‌گر ایمنی و یا آلودگی سلول‌های سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند؛ نمونه بارز آن‌ها عفونت با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) است که عامل ایجاد بیماری نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) می‌باشد. در این فصل نقص‌های ایمنی مادرزادی و اکتسابی با تأیید بر علت ایجاد بیماری و عوامل ایمنی درگیر، تشریح خواهند شد.

مروری کلی بر بیماری‌های نقص ایمنی

پیش از شروع بحث اصلی درمورد هریک از بیماری‌ها، لازم است بعضی از ویژگی‌های کلی نقص‌های ایمنی بیان شود.

1. Congenital (primary) immunodeficiencies
2. Acquired (secondary) immunodeficiencies

جدول ۱-۲۱ ویژگی‌های نقایص ایمنی لنفوسیت‌های T یا B

ویژگی	نقص سلول B	نقص سلول T
استعداد ابتلا به عفونت	باکتری‌های چرک‌زا (اوتیت، پنومونی، مننژیت، استئومیلیت)، ویروس‌ها و باکتری‌های روده‌ای، ویروس‌ها و برخی انگل‌ها	پنوموسیستیس جیرووسی، بسیاری از ویروس‌ها، مایکوباکتری‌های آتیپیک، قارچ‌ها
تشخیص		
سطوح سرمی ایمونوگلوبولین	کاهش یافته	طبیعی یا کاهش یافته
واکنش‌های DTH به آنتی‌ژن‌های شایع	طبیعی	کاهش یافته
ریخت‌شناسی بافت‌های لنفوئید	فقدان یا کاهش فولیکول‌ها و مراکز زایا (نواحی سلول B	به‌طور معمول فولیکول‌های طبیعی، شاید کاهش در نواحی قشری پارافولیکولی (نواحی سلول T)
DTH= ازدیاد حساسیت دیررس		

- ***مهم‌ترین پیامد نقص ایمنی، افزایش استعداد به عفونت می‌باشد.*** در هر بیمار، ماهیت عفونت به اجزایی از سیستم ایمنی که دچار اختلال شده است، مربوط می‌شود (جدول ۱-۲۱). به‌طور معمول، اختلال در سیستم ایمنی هومورال، شخص را در ابتلا به میکروب‌های کپسول‌دار و چرک‌زا و یا بعضی از ویروس‌ها مستعد می‌کند؛ در حالی که اختلال در سیستم ایمنی سلولی، زمینه عفونت‌های ویروسی و میکروب‌های درون سلولی را فراهم می‌نماید. نقایص مرکب در ایمنی هومورال و سلولی، بیمار را به عفونت‌های ناشی از همه گروه‌های میکروارگانیسم، مستعد خواهد نمود. بیماران مبتلا به نقص ایمنی به‌ویژه آن‌هایی که دچار نقایصی در ایمنی سلولی می‌باشند، اغلب دچار عفونت با میکروب‌هایی می‌شوند که به‌طور شایع در تماس با آن‌ها بوده، ولی اشخاص سالم به‌طور کارآمدی آن‌ها را از بین می‌برند. به چنین عفونت‌هایی، فرصت‌طلب گفته می‌شود. نقایص ایمنی ذاتی، بسته به این که کدام مسیر یا کدام نوع سلول را گرفتار کرده باشد، می‌تواند گروه‌های مختلف عفونت‌های میکروبی را در پی داشته باشد. برای نمونه، نقایص کمپلمان از لحاظ تظاهرات بالینی شبه نقایص آنتی‌بادی می‌باشند در حالی که نقایص سلول‌های کشنده طبیعی (NK) به‌طور عمده موجب عفونت‌های مکرر ویروسی می‌گردد. مدارک رو به رشدی در اختیار است که نشان می‌دهند افراد بالغ مبتلا به عفونت‌های مکرر یا شدید، اغلب دچار جهش‌هایی در ژن‌هایی هستند که کارکرد سیستم ایمنی را تنظیم می‌کنند. با در دسترس قرار داشتن رویکردهای جدید، سریع و کارآمد توالی‌یابی DNA، توانایی شناسایی لوکوس‌های ژنتیکی اختصاصی که دچار جهش شده و افراد را مستعد ابتلا به عوامل بیماری‌زا نموده‌اند، به‌صورت تصاعدی افزایش یافته است.
- ***بیماران مبتلا به نقص هایایمنی هم‌چنین مستعد ابتلا به انواع خاصی از سرطان‌ها می‌باشند.*** بسیاری از این سرطان‌ها به‌دلیل ویروس‌های انکوژن، نظیر ویروس اپشتین‌بار (EBV) ایجاد می‌شوند. اغلب در نقایص سلول T با افزایش شیوعی در سرطان‌ها مواجه هستیم. همان‌طور که در فصل ۱۸ بحث شد، سلول‌های T نقش مهمی در مراقبت بر ضد تومورهای بدخیم، بازی می‌کنند
- ***برخی از نقایص ایمنی به‌طور متناقضی با افزایش شیوع خودایمنی در ارتباط هستند.*** سازوکارهای خفته در پس این ارتباط به‌طور کامل شناخته شده‌اند.
- ***بیماری‌های نقص ایمنی احتمال دارد که به‌دلیل اختلال در تکامل یا فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا به‌دلیل اختلال در سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی و تطبیقی، ایجاد شوند.*** بیماری‌های نقص

ایمنی از نظر بالینی و آسیب‌شناسی بسیار ناهمگون می‌باشند، زیرا بیماری‌های مختلف نقص ایمنی مادرزادی شامل نقص در اجزای سیستم ایمنی ذاتی توصیف می‌گردد و سپس اجزای هومورال و سلولی سیستم ایمنی تطبیقی بیان خواهند شد. در نهایت فصل با بحث در مورد نقایص ایمنی اکتسابی با تأکید بر بیماری ایدز به پایان خواهد رسید.

نقایص ایمنی مادرزادی (اولیه)

در نقص‌های ایمنی مادرزادی مختلف، احتمال دارد ناهنجاری اولیه در اجزای سیستم ایمنی ذاتی، مراحل متفاوتی از تکامل لنفوسیت‌ها و یا در مرحله پاسخ لنفوسیت‌های بالغ به تحریک آنتی‌ژنی، دیده شود. ناهنجاری‌های به ارث رسیده ایمنی ذاتی به‌طور شایع مسیر کمپلمان با بیگانه‌خوارها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ممکن است ناهنجاری‌ها در تکامل لنفوسیت‌ها در اثر جهش در ژن‌های رمزکننده انواعی از مولکول‌ها شامل آنزیم‌ها، سازواگرها (آداپتورها)، پروتئین‌های انتقال‌دهنده و عوامل رونویسی ایجاد شود. این اختلالات مادرزادی و عوارض مربوط به آن‌ها در موش‌ها، برای توضیح سازوکارها تکامل لنفوسیت سودمند بوده است (بازگشت به فصل ۸). ناهنجاری‌ها در تکامل و کارکرد لنفوسیت B منجر به نقص در تولید آنتی‌بادی گردیده و مشخصه آن کاهش میزان ایمونوگلوبولین سرم، اختلال در پاسخ‌های آنتی‌بادی به واکسیناسیون و در مواردی کاهش تعداد سلول‌های B موجود در جریان خون یا بافت‌های لنفوئید و یا فقدان پلاسموسیت‌ها در بافت‌ها می‌باشد (جدول ۱-۲۱). ناهنجاری‌ها در بلوغ و کارکرد سلول T سبب کاهش و اختلال در ایمنی سلولی شده و شاید به کاهش در تولید آنتی‌بادی نیز منتهی گردد. مشخصه نقص‌های ایمنی اولیه سلول T، کاهش تعداد سلول‌های T موجود در خون محیطی، کاهش پاسخ تکثیری لنفوسیت‌های خون به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T مانند فیتوهماگلوتینین و نیز کاهش واکنش‌های پوستی ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) در مقابل میکروب‌های درون سلولی از قبیل آنتی‌ژن‌های کاندیدایی می‌باشد. اختلال در هر دو ایمنی هومورال و سلولی در گروه نقایص ایمنی توأم شدید دسته‌بندی می‌گردند. در بخش‌های بعد نقص‌های ایمنی ناشی از جهش در ژن‌های رمزکننده اجزای سیستم ایمنی ذاتی یا ژن‌های ضروری در تکامل و فعال‌شدن لنفوسیت توصیف می‌شوند. در نهایت فصل با بحث در مورد شیوه‌های درمانی این‌گونه بیماری‌های پایان می‌یابد.

نقص ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی بر ضد ارگانیسم‌های عفونت‌زا می‌باشد. دو بازوی مهم ایمنی ذاتی بیگانه‌خوارها و سیستم کمپلمان می‌باشند که هر دو مرحله اجرایی ایمنی تطبیقی شرکت می‌کنند. بنابراین اختلالات مادرزادی بیگانه‌خوارها و کمپلمان منجر به عفونت‌های مکرر خواهد شد. کمبودهای سیستم کمپلمان در فصل سیزدهم بیان شد. نقایص در مسیرهای کلاسیک، آلترناتیو و هم‌چنین لکتین توصیف شده‌اند.

در این بخش از فصل حاضر برخی از نمونه‌های اختلال‌های مادرزادی بیگانه‌خوارها (جدول ۲-۲۱) و نقایص ارثی مسیرهای گیرنده شبیه Toll (TLR) و مسیر IL-12/IFN-γ بیان خواهد شد. نقایص بیگانه خوارها به‌طور کلی به عفونت‌های پوست و مجرای تنفسی با عوامل باکتریایی و قارچی منتهی می‌شود که گونه‌های آسپرژیلوس و کاندیدا از عوامل مهم قارچی مسبب عفونت‌های مزبور به‌شمار می‌آیند. هم‌چنین آبسه‌های عمیق و بیماری‌های التهابی دهان و لثه شایع می‌باشد. نقص در انتقال پیام از TLR و اینترفرون‌های نوع یک احتمال دارد همراه با عفونت‌های چرک‌زای مکرر و عفونت‌های شدید ویروسی باشد. نقص در مسیر IL-12 و IFN-γ در ارتباط با افزایش استعداد ابتلا به عوامل بیماری‌زای درون سلولی به‌خصوص عفونت‌های مایکوباکتریومی است.

نقص در فعالیت‌های میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها: بیماری گرانولوماتوز مزمن

بیماری گرانولوماتوز مزمن[1] (CGD) در اثر جهش در اجزای مجموعه آنزیم فاگوسیت اکسیداز[2] (phox)

1. Chronic granulomatous disease (CGD)
2. Phagocyte oxidase (phox) enzyme complex

جدول ۲-۲۱ اختلالات مادرزادی ایمنی ذاتی

بیماری	اختلالات کارکردی	مکانیسم اختلال
بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)	اختلال تولیدگونه‌های واکنش‌گر اکسیژن با ماکروفاژها، جهش در ژن‌های مجموعه فاگوسیت اکسیداز؛ عفونت‌های مکرر قارچی و باکتریایی درون سلولی	جهش در ژن‌های مجموعه فاگوسیت اکسیداز؛ Phox-91 (زیرواحدهای آلفای سایتوکروم b_{588}) دچار جهش با توارث وابسته به X می‌شود
نقص چسبندگی لکوسیت نوع یک (LAD I)	اختلال در چسبندگی و مهاجرت لکوسیتی مرتبط با کاهش یا بروز نیافتن اینتگرین‌های β_2؛ عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی	جهش در ژن رمزکننده زنجیره β (CD18) از اینتگرین‌های β_2
نقص چسبندگی لکوسیت نوع دوم (LAD II)	اختلال در غلتیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها مرتبط با کاهش یا بارز نشدن لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های E و P که موجب نقص در مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها می‌شوند؛ عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی	جهش‌هایی در ژن رمزکننده نوعی انتقال‌دهنده GDP ـ فوکوز که برای سنتز بخش سیالیل لوئیس X از لیگاندهای سلکتین‌های E ـ و P ـ مورد نیاز می‌باشد
نقص چسبندگی لکوسیت نوع سه (LAD III)	نقص در چسبیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها مرتبط با اختلال در انتقال پیام درون به خارج و بنابراین نقص در فعال‌شدن اینتگرین	جهش در ژن رمزکننده KINDLIN-3
سندرم چدیاک ـ هیگاشی	اختلال ادغام وزیکولی و کارکرد لیزوزومی در نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشنده طبیعی سلول‌های T سلول‌کش (CTL) و بسیاری از دیگر انواع سلولی؛ عفونت‌های مکرر با باکتری‌های چرک‌زا	
نقایص سلول NK	کاهش یا فقدان سلول‌های NK	جهش در ژن‌های رمزکننده عامل رونویسی GATA-2 و ژن رمزکننده DNA هلیکازی به نام MCM-4
اختلال در انتقال پیام از گیرنده شبه Toll	عفونت‌های مکرر به دلیل اختلالاتی در پیام‌رسانی از TLR و CD40 و نقص در تولید اینترفرون نوع I	جهش‌ها در NEMO ،TBK-1 ،TRIF ،TLR3، $I\kappa B\alpha$ ،MYD88 ،UNC93B و IRAK-4 که فعال کردن $NF\text{-}\kappa B$ را در فرودست گیرنده‌های شبه Toll، ضعیف می‌کند
استعداد مندلی ابتلای به بیماری‌های مایکوباکتریایی	بیماری‌های شدید ایجاد شده با مایکوباکتریوم‌های محیطی غیر سل‌زا و BCG	جهش‌ها در IFNGR1 ،IL-12RB ،IL-12P40، IFNGR2 ،STAT1 ،NEMO و ISG15

IRAK4= کیناز چهار مرتبط به گیرنده اینترلوکین یک؛ LYST= پروتئین تنظیم‌کننده عبور و مرور لیزوزوم؛ NEMO= تنظیم‌کننده اصلی عامل هسته‌ای kB.

ایجاد می‌شود. این بیماری نادر است و شیوع آن ایالات متحده امریکا یک در میلیون برآورد می‌شود. نزدیک به دو سوم بیماران، الگوی وراثتی مغلوب وابسته به کروموزوم X و بقیه اتوزوم مغلوب دارند. شایع‌ترین شکل وابسته به کروموزوم X بیماری در اثر جهش در ژن رمزکننده زیرواحد آلفای ۹۱ کیلودالتونی سایتوکروم b_{558} می‌باشد. سایتوکروم b_{558} پروتئین درون غشایی بوده که phox-91 نیز نامیده می‌شود. این جهش موجب نقص در تولید آنیون سوپراکسید می‌شود. آنیون سوپراکسید از انواع گونه‌های واکنشگر اکسیژن بوده که تشکیل‌دهنده سازوکار اصلی میکروب‌کشی در بیگانه‌خوارها می‌باشد (بازگشت به فصل ۴). جهش در دیگر اجزای مجموعه phox در انواع اتوزوم مغلوب بیماری CGD مشاهده می‌شود. نقص در تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب اختلال در عمل کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌شود.

مشخصه بیماری ابتلا به عفونت‌های مکرر با قارچ‌ها و

باکتری‌ها مانند استافیلوکوک، که به‌طور معمول در اوایل دوران کودکی رخ می‌دهند، می‌باشد. عفونت تهاجمی قارچ آسپرژیلوس منجر به مرگ می‌شود. بسیاری از ارگانیسم‌ها به‌ویژه آن‌هایی که در بیماری گرانولوماتوز مزمن مشکل‌آفرین هستند، کاتالاز تولید می‌نمایند. کاتالاز، پراکسید هیدروژن میکروب‌کش را که از سلول‌های میزبان از باقی‌مانده رادیکال فعال اکسیژن سوپراکسید تولید شده است، تخریب می‌کند. از آن‌جا که بیگانه‌خوارها قادر به کنترل عفونت نیستند، بنابراین پاسخ‌های ایمنی سلولی به‌طور مزمن تحریک می‌شوند و در نتیجه ماکروفاژها به‌واسطه سلول T و تشکیل گرانولوما فعال می‌گردند. گرانولوما از ماکروفاژهای فعال شده تشکیل شده است. این ماکروفاژهای فعال شده کوشش می‌کنند تا میکروب‌ها را با وجود نقص در تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن، ریشه‌کن نمایند. این ظاهر بافت‌شناسی اساس نام‌گذاری این اختلال می‌باشد. CGD حتی با درمان با آنتی‌بیوتیک‌های قوی، اغلب کشنده است.

سایتوکاین اینترفرون گاما (IFN-γ) رونویسی از ژن رمزکننده phox-91 را افزایش می‌دهد و هم‌چنین موجب تحریک رونویسی از دیگر اجزای مجموعه آنزیم فاگوسیت اکسیداز می‌شود. بنابراین IFN-γ تولید سوپراکسید را از نوتروفیل‌های طبیعی و هم‌چنین نوتروفیل‌های CGD به‌ویژه در مواردی که ژن phox-91 دست‌نخورده بوده ولی رونویسی آن کاهش یافته است، تحریک می‌نماید. اگر تولید آنیون سوپراکسید به ۱۰ درصد حد طبیعی برسد، فرد نسبت به عفونت به مقدار زیادی مقاوم می‌شود. اکنون درمان با IFN-γ به‌طور رایج برای درمان CGD وابسته به کروموزوم X، استفاده می‌گردد.

نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها

نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها گروهی از اختلالات اتوزومال مغلوب بوده که عامل ایجاد آن نقص در مولکول‌های چسبان لکوسیت و اندوتلیال می‌باشد. مشخصه این نوع بیماری‌ها اختلال در فراخوانی لکوسیت به‌خصوص نوتروفیل‌ها به جایگاه‌های عفونت بوده که پیامد آن عفونت شدید دهان، لثه‌ها و دیگر عفونت‌های مکرر در اوایل زندگی و ناتوانی تولید چرک می‌باشد. انواع مختلف نقایص چسبان لکوسیت‌ها در اثر جهش در ژن‌های مختلف ایجاد می‌شوند.

- ***نقص در چسبندگی لکوسیت نوع یک***[1] ***(LAD-1)***، اختلال نادر و اتوزوم مغلوبی است که مشخصه آن عفونت‌های مکرر باکتریایی، قارچی و بهبود نیافتن زخم‌های می‌باشد. در این بیماران فعالیت‌های چسبندگی لکوسیت‌ها غیرطبیعی است. این فعالیت‌ها شامل چسبیدن به اندوتلیوم، کموتاکسی و تجمع نوتروفیلی‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T می‌باشد. اساس مولکولی این نارسایی فقدان یا کاهش بروز اینتگرین‌های بتا دو (هترودایمرهایی از CD18 و گلیکوپروتئین‌های خانواده CD11) به‌واسطه جهش در ژن CD18 می‌باشد. $\beta 2$ اینتگرین‌ها شامل آنتی‌ژن نوع یک مرتبط با فعالیت لکوسیت[2] (LFA-1) یا (CD11aCD18)، Mac-1 (CD11bCD18) و p150.95 (CD11cCD18) می‌باشند. این پروتئین‌ها در چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول‌های دیگر به‌ویژه سلول‌های اندوتلیال و اتصال لنفوسیت‌های T به APC ها شرکت دارند (بازگشت به فصل ۳).
- ***نقص در چسبندگی لکوسیت نوع دو (LAD-2)***، اختلال نادر دیگری است که شیوع بسیار اندکی دارد و از نظر بالینی شبیه LAD-1 است و ناشی از نقص اینتگرین نمی‌باشد. این بیماری در نتیجه فقدان سیالیل لوئیس X می‌باشد که نوعی لیگاند کربوهیدراتی تتراساکاریدی بر سطح نوتروفیل‌ها بوده و برای اتصال به سلکتین -E و سلکتین -P بر روی اندوتلیوم فعال‌شده با سایتوکاین، مورد نیاز است (بازگشت به فصل ۳). این نقص در اثر جهش در ژن انتقال‌دهنده GDP فوکوز، مسئول انتقال فوکوز به‌داخل گلژی بوده که پیامد آن ناتوانی سنتز لوئیس X می‌باشد. در غیاب سیالیل لوئیس X لکوسیت‌ها نمی‌توانند به اندوتلیال متصل شده و عمل غلتیدن لکوسیت‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال نیز انجام نخواهد شد. پیامد این امر در نهایت اختلال در روند فراخوانی لکوسیت‌ها به

---

1. Leukocyte adhesion deficiebcy type 1
2. Leukocyte function-associated antigen-1

جایگاه‌های عفونت است. این نقص در فوکوزیله کردن در LAD-2 هم‌چنین در فنوتایپ گروه خونی بمبئی نیز مشاهده می‌شود که در اثر فقدان آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی ABO ایجاد شده و همراه با عقب‌ماندگی ذهنی و دیگر ناهنجاری‌های مربوط به رشد و نمو می‌باشد.

- **نقص در چسبندگی لکوسیت نوع سه *(LAD-3)***، در اثر نقص در انتقال پیام درون به خارج ایجاد شده و بنابراین نقص در فعال‌شدن اینتگرین القایی با کموکاین که برای اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم مورد نیاز است، وجود دارد (بازگشت به فصل ۳). در زیرگروهی از بیماران جهش در ژن رمزکننده KINDLIN-3 عامل بیماری است. KINDLIN-3 پروتئینی است که به دنباله سیتوپلاسمی بعضی از اینتگرین‌ها متصل بوده و در انتقال پیام نقش دارد. هم‌چنین در این بیماران افزایش خونریزی مشاهده می‌شود که علت آن کارکرد نادرست اینتگرین در پلاکت‌ها می‌باشد.

نقص در سلول‌های NK و بیگانه‌خوارها

بیماران نادری به‌علت جهش‌های اتوزومی غالب در ژن رمزکننده عامل رونویسی GATA-2، فاقد سلول‌های NK می‌شوند. کاهش فعالیت GATA-2 موجب کاهش جمعیت‌های پیش‌سازهای مغز استخوان و در نتیجه فقدان سلول‌های NK، هم‌چنین کاهش مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B می‌گردد. جهش‌های اتوزوم مغلوب در MCM4 (بخش ۴ مجموعه حفظ کروموزوم کوچک) که یک هلیکاز DNA است نیز موجب فقدان سلول NK، همراه با نارسایی فوق کلیه و عقب‌ماندگی رشد می‌باشد. جهش‌های اتوزوم مغلوب در CD16 (FcγRIIIA) که یک گیرنده Fc برای میانجی‌گری سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) می‌باشد، موجب عدم کارکرد سلول NK می‌شود که در نهایت به از بین رفتن فعالیت ADCC می‌انجامد. این که چرا CD16 برای کارکرد گسترده سلول‌های NK مورد نیاز است، روشن نیست. بیماران به‌طور عمده دچار عفونت‌های ویروسی خانواده‌های هرپس ویروس‌ها و پاپیلوما ویروس‌ها می‌شوند.

سندرم چدیاک ـ هیگاشی سندرم چدیاک ـ هیگاشی اختلال نادر از نوع اتوزومال مغلوب است که با عفونت‌های مکرر با کتریایی چرک‌زا، آلبینیسم (زالی) پوستی ـ چشمی نسبی و ارتشاح لنفوسیت‌های غیرسرطانی به اندام‌های فوق همراه است. نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های این بیماران گرانول‌های بزرگ دارند. این بیماران در اثر جهش در ژن رمزکننده پروتئین تنظیم‌کننده عبور و مرور لیزوزوم[1] (LYST) ایجاد می‌شود. پیامد این امر نقص در ادغام لیزوزوم و فاگوزوم در داخل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (کاهش مقاومت در مقابل عفونت)، نقص در تشکیل ملانوزوم در ملانوسیت‌ها (ایجاد آلبینیسم) و اختلال در لیزوزوم‌ها در سلول‌های عصبی (ناهنجاری‌های عصبی) و پلاکت‌ها (اختلالات انعقادی) می‌باشد. لیزوزوم‌های غول‌آسای موجود در نوتروفیل‌ها طی تکامل نوتروفیل‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی حاصل می‌شوند. برخی از پیش‌سازهای نوتروفیلی قبل از بلوغ از بین می‌روند و لکوپنی متوسطی ایجاد می‌شود. نوتروفیل‌هایی که باقی می‌مانند آنزیم‌های لیزوزومی اندکی دارند که بتوانند در کشتن میکروب‌ها شرکت کنند. فعالیت کموتاکسی و بیگانه‌خواری این سلول‌ها نیز مختل می‌باشد، بنابراین از عمل باکتری‌کشی آن‌ها کاسته خواهد شد. فعالیت سلول‌های NK این بیماران نیز به‌دلیل ناهنجاری در گرانول‌های حاوی پروتئین‌های سلول‌کش دچار اختلال است. شدت نقص در فعالیت لنفوسیت T سلول‌کش (CTL) در بیماران مختلف متفاوت است. نژادی از موش جهش یافته با نام موش بژ (beige) (قهوه‌ای متمایل به زرد یا خاکستری، مترجم)، الگوی حیوانی مناسبی برای مطالعه سندرم چدیاک ـ هیگاشی می‌باشد. مشخصه این نژاد، نقص در فعالیت سلول‌های NK و وجود لیزوزوم‌های بزرگ در لکوسیت‌ها می‌باشد. نقشه جهش موش بژ در جایگاه ژنی Lyst می‌باشد.

نقایص ارثی در مسیرهای TLR، انتقال پیام از عامل هسته‌ای κB و اینترفرون نوع I

نقایص وراثتی در پاسخ‌های وابسته به TLR نادر بوده و

---
1. Lysosomal-trafficking regulator protein (LYST)

به‌تازگی شناسایی شده‌اند. نقایص در پیام‌رسانی TLR به ایجاد فنوتایپ‌های بالینی محدود دارند. در مسیر اصلی انتقال پیام فرودست اغلب TLRها و هم‌چنین گیرنده IL-1 (IL-1R) مولکول سازواگر MyD88 و کینازهای IRAK-4 و IRAK-1 (بازگشت به فصل ۴) دخالت دارند. این مسیر به القای وابسته به NF-κB سایتوکاین‌های پیش‌التهابی منتهی می‌شود. گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) ۳، ۷، ۸ و ۹ اسیدهای نوکلئیک موجود در اندوزوم‌ها را شناسایی نموده و برای فعالیت خود به پروتئینی به نام UNC93B (Uncoordinated 93B) نیاز دارند. پروتئین UNC93B نوعی پروتئین غشای شبکه اندوپلاسمی بوده که با TLRهای اندوزومی، زمانی که شبکه اندوپلاسمی سنتز می‌شوند، برهم‌کنش می‌دهد و به هدایت و تحویل آن‌ها به اندوزوم‌ها کمک می‌نماید. هم‌چنین UNC93B برای انتقال پیام از TLRهای اختصاصی اسید نوکلئیک ضروری می‌باشد. انتقال پیام در فرودست TLRهای اندوزومی منجر به سنتز و تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شود. نقایص در انتقال پیام از TLRها تا اندازه‌ای دارای مشخصه بالینی خاصی هستند. عفونت‌های شدید باکتریایی در اوایل زندگی، به‌خصوص بیماری پنوموکوکی، در افراد با جهش‌هایی در MID88 و IRAK4 مشاهده می‌شو. در سال‌های بعد از شدت عفونت‌ها کاسته می‌شود. جهش‌های هتروزیگوت TLR3 و یا هموزیگوت UNC93B منجر به کاهش تولید اینترفرون‌های نوع I و افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت هرپس سیمپلکسی می‌گردد. گیرنده‌های اینترفرون نوع I موجب فعال‌شدن عامل رونویسی STAT1 می‌شوند. جهش‌هایی که باعث از دست رفتن کارکرد STAT1 می‌گردند (که با اختلال در انتقال پیام از اینترفرون همراه است) با عفونت‌های شدید ویروسی به‌ویژه انسفالیت هرپس سیمپلکس مرتبط است.

برخی نقایص ایمنی به‌علت نقص‌هایی که به‌طور ویژه، فعال‌شدن NK-κB را تحت تأثیر قرار می‌دهند. جهش‌های نقطه‌ای در مهارکننده کیناز κBگاما[1] (IKKγ) و یا موسوم به تنظیم‌کننده اصلی عامل هسته‌ای κB[2] (NEMO)، که جزئی از مجموعه کیناز IκB مورد نیاز است، باعث نوعی حالت مغلوب وابسته به X به نام نقص ایمنی با دیسپلازی اکتودرمال و مهار تعریق[3] (EDA-ID) می‌شود. در این بیماری تمایز ساختارهای مشتق از اکتودرم غیرطبیعی بوده و کارکرد ایمنی در مسیرهای متعددی دچار اختلال می‌باشد. پاسخ‌ها به پیام‌های ناشی از TLR و CD40 دچار نقص می‌باشند، این بیماران از عفونت‌های ناشی از باکتری‌های چرک‌زای کپسول‌دار و هم‌چنین باکتری‌های درون سلولی شامل مایکوباکتریوم‌ها و هم‌چنین ویروس‌ها و قارچ‌ها مانند پنوموسیستیس جیرووسی[4] (هم‌چنین به بخش بعدی مربوط به سندرم‌های افزایش IgM نیز مراجعه شود)، رنج می‌برند. شکل اتوزومال مغلوب EDA-ID با جهش نقطه‌ای هایپومورفیک[5] IκBα شناسایی شده است. این امر سبب فسفوریلاسیون یوبیکوئیتینه‌شدن و تجزیه IκBα و درنهایت اختلال در فعال‌شدن NF-κB، می‌گردد.

نقایص در مسیر IL-12/IFN-γ

IL-12 از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح شده و پیام‌های ناشی از IL-12R (گیرنده IL-12) سنتز IFN-γ را از سلول‌های T کمکی، سلول‌های T سلول‌کش و سلولهای NK القا می‌نماید (بازگشت به فصل ۴).

جهش‌ها در ژن‌های رمزکننده زنجیره IL-12p40، IL-12Rβ1 و هر دو زنجیره گیرنده IFN-γ و هم‌چنین بعضی از جهش‌های کاهش‌دهنده فعالیت STAT1 و IKKγ/NEMO همگی منجر به افزایش استعداد ابتلا به گونه‌های مایکوباکتریوم (اغلب به نام مایکوباکتری‌های آتیپیک خوانده می‌شوند) مانند مایکوباکتریوم آویوم، مایوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم فورتویتوم می‌شوند. برای این اختلالات، واژه حساسیت مندلی به بیماری مایکوباکتریایی (MSMD) به کار می‌رود که در آن بیماران به بیماری شدید با مایکوباکتریوم‌های ضعیف از نظر بیماری‌زایی مانند باکتریوم‌های محیطی غیرسل‌زا و BCG (باسیل کالمت و گورین) استعداد ابتلا پیدا می‌کنند. جهش‌های اتوزوم مغلوب در ISG15 (ژن ۱۵ تحریک شده

1. Inhibitor of κB kinase γ (IKKγ)
2. Nuclear factor κB essential modulator (NEMO)
3. Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)
4. Pneumocystis jiroveci
5. Hypomorphic

با اینترفرون) نیز می‌توانند MSMD ایجادکنند. ISG15 یک عــامل القــاشونده بــا اینترفرون است کــه از سـلول‌های بیگانه‌خوار مانند نوتروفیل‌ها آزاد می‌شود و ترشح IFN-γ از دیگر سـلول‌ها و بـه‌طور عـمده سـلول‌های NK را القـا می‌کند. هم‌چنین نشان داده شده است کـه ISG15 بـا یک حالت شبه یوبیکوئیتینی، در تنظیم درون سلولی پروتئین‌ها نقش دارد اما این‌گونه به نظر می‌رسد که شکل ترشحی این پــروتئین بــرای مــحافظت در بـرابـر عـفونت‌های مایکوباکتریایی، مورد نیاز می‌باشد.

نقایص در تکامل طحال

ممکن است به دلیل نقص اتوزوم غالب (و گهگاه تک‌گیر [اسپورادیک]) تکامل طحال با شکست روبه‌رو شـود، بـه این شرایط فقدان طحال مادرزادی جداشده[1] مـی‌گویند. در این بیماران جـهش‌های بـی‌معنا (missense) در NBX2.5 دیده می‌شود که یک پروتئین دخـیل در تـنظیم رونـویسی تکامل طحالی را رمز می‌کند. هم‌چنین فقدان طحال ممکن است به‌علت جهش‌ها در ژن‌های کـنترل‌کننده جـانبی‌شدن چپ به راست[2] به‌وجود آید که دیگر اعضا را نیز تحت تأثیر می‌گذارد. بیماران مادرزادی فاقد طحال، دچار عـفونت‌های شدید باکتری‌های کپسول‌دار، به‌ویژه استرپتوکوک پنومونیا می‌شوند.

نقایص ایمنی مرکب شدید

نقایص ایمنی که بر روی هر دو ایـمنی هـومورال و سلولی اثر می‌گذارند، نقایص ایـمنی مـرکب شـدید (SCID) نامیده می‌شوند (جـدول ۳-۲۱). هـنگامی کـه هیچ‌گونه توقفی در تکامل سلول B نداریم، نقص در ایمنی هومورال به‌علت عدم حضور و کمک سلول T می‌باشد.

تظاهرات بالینی SCID بـا عـفونت‌های شـدید هـمراه است کــه مــمکن است تــهدیدکننده حیات بـاشد. ایـن عفونت‌ها شامل پـنومونی، مـننژیت و بـاکتریمی مـنتشر می‌باشد. از میان خطرناک‌ترین ارگانیسم‌ها، می‌توان به یک قارچ به نـام پـنوموسیستیس جـیرووسی اشـاره نـمود کـه موجب پنومونی می‌گردد. بسیاری از ویروس‌ها در بیماران SCID می‌توانند بیماری‌های جدی ایجاد کنند. آبـله‌مرغان (وارسیلا) در کودکان سالم محدود به پـوست و غشـاهای مخاطی می‌باشد اما در بیماران SCID این بیماری می‌تواند چنان پیشرفت کند که ریه‌ها، کبد و مغز را نیز درگـیر کـند. سایتومگالوویروس (CMV) که به‌عنوان یک عفونت نهفته در بیش‌تر مردم وجود دارد، در ایـن بـیماران مـمکن است دوباره فعال شده و باعث پنومونی کشنده شود. به‌طور شایع کودکان مبتلا به SCID دچار عفونت‌های گوارشی می‌شوند کــه بــه‌طور شــایع بــا روتــاویروس‌ها، گــونه‌های کریپتوسپوریدیوم، ژیاردیا لامبلیا و CMV ایجاد می‌شوند و به اسهال مداوم و سوءجذب منجر می‌گردد.

هــم‌چنین در کـودکان مـبتلا بـه SCID مـمکن است عفونت‌هایی ایجاد شود که به‌علت واکسن‌های زنده ضعیف شده باشد. این نوع واکسن‌ها بـرای کـودکانی کـه سـیستم ایمنی طبیعی دارند، بی‌خطر است. واکسن‌های آبله‌مرغان، سرخک، اوریون، سرخـجه و روتـاویروس‌ها از نـوع زنـده ضعیف شده می‌باشند و در صورتی که کـودکان مـبتلا بـه SCID از این واکسن‌ها دریافت کنند به شکل عفونی ایـن بیماری‌ها مبتلا می‌شوند.

بـیماران SCID مـمکن است دچـار یک راش پـوستی مزمن، نیز شوند که اغلب با عفونت، اشتباه تشخیص داده می‌شود. در واقع راش با یک واکنش پیوند بر ضد مـیزبان (GVHR) ایجاد می‌شود که در آن سلول‌های T مادری به درون بدن مادر وارد شده اما رد نمی‌شوند (زیرا جنین فاقد سیستم ایمنی دارای صلاحیت می‌باشد) و بر ضد بافت‌های نوزاد، وارد واکنش می‌شوند.

جهش‌ها در ژن‌های درگیر در مراحـل مـختلف تکامل لنفوسیت ممکن است موجب SCID شـوند.

روند بلوغ لنفوسیت T و B از سلولهای بنیادی خون‌ساز تا تشکیل لنفوسیت‌های بالغ صلاحیت‌دار و کارکردی شـامل مراحل زیر می‌باشد: تکثیر اولیه پیش تا زمـان لـنفوسیتی، بازآرایی لوکوس رمزکننده یکی از زنجیره‌های گیرنده آنتی‌ژن به دنبال آن گزینش سلول‌ها رخ می‌دهد که در واقـع نـقطه وارسـی پـیش آنـتی‌ژن (preBCR یـا pre-TCR) بـرای اطمینان از یک بازآرایی درون چارچوب و مولد مـی‌باشد، بروز هر دو زنجیره گـیرنده آنـتی‌ژنی و در نـهایت گـزینش

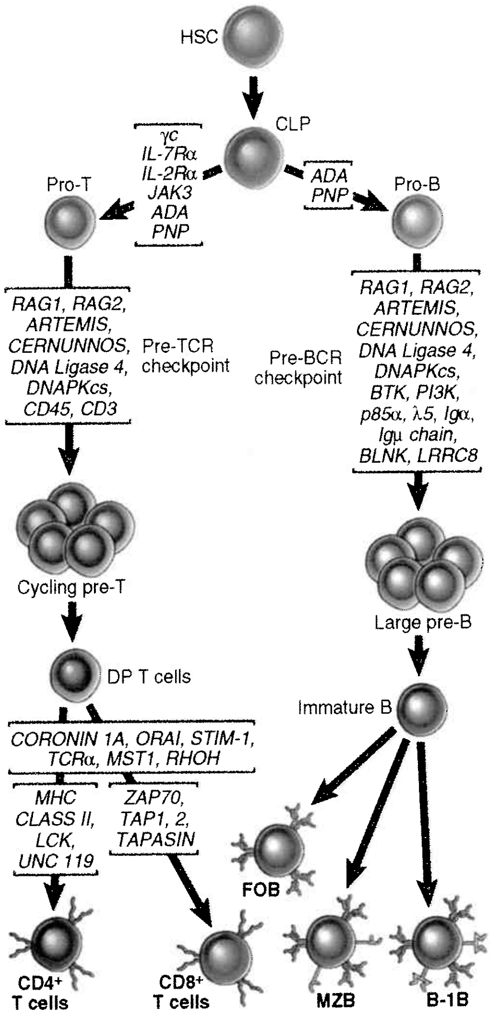
1. Isolated congenital asplenia
2. Left-Right laterality

جدول ۳-۲۱ نقایص ایمنی مرکب شدید

بیماری	اختلال‌های کارکردی	سازوکار اختلال
نقص در انتقال پیام سایتوکاینی		
SCID وابسته به کروموزوم X	کاهش شدید سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	جهش در زنجیره گامای مشترک (γc) گیرنده سایتوکاین، اختلال تکامل سلول T در غیاب پیام‌های حاصل از IL-7
اشکال اتوزومال مغلوب	کاهش شدید سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	جهش در IL2RA، IL7RA و JAK3
نقص در مسیرهای بازیابی نوکلئوتیدها		
کمبود ADA	کاهش پیش‌رونده سلول‌های T، B و NK کاهش Ig سرمی	کمبود ADA در اثر جهش در ژن آن منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
کمبود PNP	کاهش پیش‌رونده سلول‌های T، B و NK کاهش Ig سرمی	کمبود PNP در اثر جهش در ژن آن منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
نقص در نوترکیبی V(D)J		
نقص در RAG-1 یا RAG-2 نوترکیبی	کاهش سلول‌های T و B؛ کاهش Ig سرمی؛ فقدان یا نقص در سلول‌های T و B	نقص شکسته‌شدن درنوترکیبی V(D)J، جهش در RAG-1 یا RAG-2
ترمیم شکستگی دو زنجیره و نقطه وارسی (Checkpoint)	کاهش سلول‌های T و B؛ کاهش Ig سرمی؛ فقدان یا نقص در سلول‌های T و B	اختلال در برداشته‌شدن ساختار سنجاق سری در طی نوترکیبی V(D)J؛ جهش در ARTEMIS، DNA-PKcs، CERNUNNOS، LIG4، NBS1، MRE11 و ATM
نقص در تکامل تیموس		
نقص در نقطه وارسی pre-TCR	کاهش سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	جهش در CD45، CD3D، CD3E، ORAI1 (جزئی از کانال CRAC و STIM1
سندرم دی جورج	کاهش سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	
نقص در FoxN1	آپلازی تیموس همراه با نقص در تکامل سلول تیموسی	جهش مغلوب در FOXN1
نقص در زنجیره TCRα	فقدان کامل سلول $\alpha\beta$ T، سلول‌های B طبیعی، سطح طبیعی یا کاهش یافته Igهای سرم	جهش اتوزومی مغلوب در ناحیه ثابت (C) زنجیره TCRα
خروج ناقص سلول‌های T از تیموس و پیام‌رسانی ناقص سلول T	کاهش شدید تمام سلول‌های T محیطی	جهش‌ها در RHOH و MST1
فقدان انتخابی سلول‌های CD_4^+ T و پیام‌رسانی ناقصل سلول T	کاهش سلول‌های $CD4^+$ T	جهش‌ها در LCK و UNC119
سایر نقایص		
دیس‌ژنزی رتیکولار	کاهش سلول‌های T، B و میلوئیدی	جهش در AK2

جهش در ژن‌های RAG و ARTMIS می‌تواند سبب سندرم اومن شود.

ADA= آدنوزین دِآمیناز؛ AK2= آدنیلات کیناز ۲؛ ATM= آتاکسی تلانژکتازی جهش یافته؛ CRAC= کانال فعال‌شده رهاسازی کلسیم؛ PKcs-DNA= زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA؛ LIG4= DNA لیگاز ۴؛ MRE11= هومولوگ نوترکیبی میوزی ۱۱؛ NBS1= سندرم نقطه انفصال Nijmegen نوع ۱؛ PNP= پورین نوکلئوزید فسفوریلاز.



شکل ۱-۲۱. نقص ایمنی به‌دلیل نقص در بلوغ سلول B و T. شکل، نقص‌های اینی اولیه در نتیجه نقایص ژنتیکی در بلوغ لنفوسیت را نشان می‌دهد. این نقص‌ها احتمال دارد بلوغ لنفوسیت T، لنفوسیت B یا هر دو را شامل شود. CLP= پیش‌ساز لنفاوی مشترک؛ DP= دوگانه مثبت FoB= سلول‌های B فولیکولی؛ HSC= سلول بنیادی خون‌ساز؛ MZB= سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (مارژینال).

سلول‌هایی که دارای ویژگی‌های مفید می‌باشند (بازگشت به فصل ۸). نقص در بسیاری از این مراحل در اشکال مختلف SCID گزارش شده است. نزدیک به ۵۰٪ بیماری‌های SCID، اتوزوم مغلوب هستند و بقیه وابسته به X می‌باشند. شایع‌ترین علت بیماری SCID اتوزوم مغلوب، نقص در آنزیم آدنوزین دِآمیناز (ADA) می‌باشد که برای متابولیسم پورین مورد نیاز می‌باشد. SCID وابسته به X با جهش‌ها در ژن رمزکننده بخشی از یک گیرنده سایتوکاینی به نام زنجیره گاما (γ) مشترک یا γc ایجاد می‌شود.

سندرم دی‌جورج[1] و دیگر اشکال SCID به‌واسطه اختلال در تکامل اپی‌تلیال تیموس

نقص کامل یا نسبی در تکامل تیموس می‌تواند منجر به اختلال در تکامل سلول T گردد. شایع‌ترین نقص در تکامل تیموس مرتبط با SCID که در کودکان مشاهده می‌شود، سندرم دی‌جورج می‌باشد. این نقص انتخابی سلول T به‌علت اختلال مادرزادی تیموس و گره‌های پاراتیروئید که به‌دلیل شکل‌گیری نادرست (malformation) در تکامل جنینی، گره‌های پاراتیروئید و هم‌چنین ساختارهایی که سومین و چهارمین بن‌بست‌های حلقی را در دوران زندگی جنینی شکل می‌دهند، ایجاد می‌شود. نقایص مادرزادی در این ساختارها با نشانه هیپوپلازی یا فقدان تیموس که نقص ایمنی سلولی را در پی خواهد داشت، همراه می‌باشد. تشکیل نشدن گره‌های پاراتیروئید نیز منجر به اختلال در غلظت کلسیم و گرفتگی عضلات (کزاز) می‌شود. هم‌چنین اختلال‌هایی در تشکیل رگ‌های بزرگ و ناهنجاری‌های چهره وجود خواهد داشت. این نارسایی‌ها در بیماران مختلف به میزان متفاوتی ایجاد می‌شوند. بیماری اغلب در اثر حذف در ناحیه کروموزومی 22q11 روی می‌دهد. هم‌چنین جهش در همولوگ موشی ژن رمزکننده نوعی عامل رونویسی به نام T box-1 (TBX1) که در ناحیه حذف شده سندرم دی‌جورج وجود دارد، نیز موجب نقصی مشابه در تکامل تیموس می‌گردد. احتمال دارد که نقص ایمنی مرتبط با سندرم دی‌جورج تا حدودی مربوط به حذف ژن TBX1 باشد. در بیماران مبتلا به این سندرم، لنفوسیت‌های T خون محیطی کم و یا به‌طور کلی وجود ندارند. هم‌چنین لنفوسیت‌های خون محیطی به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T یا واکنش‌های مختلط

1. DiGeorge syndrome

لکوسیتی پاسخ نمی‌دهند. غلظت آنتی‌بادی‌ها طبیعی است اما احتمال دارد که غلظت آن‌ها در بیماری شدید، کاهش یابد. در سندرم دی‌جورج، همانند دیگر نارسایی‌های سلول T، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی، ویروسی و قارچی می‌باشند.

نقص ایمنی مرتبط با سندرم دی‌جورج را می‌توان با پیوند تیموس جنین یا پیوند مغز استخوان با HLA همسان درمان نمود. به‌طور معمول چنین درمانی ضروری نیست زیرا فعالیت سلول‌های T با افزایش سن و در حدود پنج سالگی به حالت طبیعی بر می‌گردد. علت این امر شاید حضور بخشی از بافت تیموس یا وجود جایگاه‌های خارج تیموسی بلوغ لنفوسیت‌های T است. البته با افزایش سن احتمال دارد بافت تیموسی در جایگاه‌های نابه‌جا (یعنی خارج از محل طبیعی خود) رشد نمایند.

مدل حیوانی نقص ایمنی سلول T ناشی از تکامل غیرطبیعی تیموس، موش برهنه[1] (بدون تیموس) می‌باشد. این موش‌ها به‌طور ارثی دچار نارسایی در سلول‌های پوششی پوست هستند، مو ندارند و سومین و چهارمین بن‌بست حلقی نیز تکامل نمی‌یابد و هم‌چنین دچار هیپوپلازی تیموس نیز می‌باشند. این اختلال به دلیل جهش در ژن FoxN1 رمزکننده نوعی عامل رونویسی از خانواده سر چنگالی[2] است. این عامل رونویسی برای تکامل طبیعی انواع خاصی از سلول مشتق از اکتودرم ضروری می‌باشد. موش‌های مبتلا، تیموس ندارند و سلول‌های T آن‌ها به‌صورت طبیعی تکامل نمی‌یابند. در نتیجه تعداد سلول‌های T بالغ در بافت‌های لنفوئید محیطی کم و یا به‌طور کلی وجود ندارد و واکنش‌های ایمنی سلولی نیز ایجاد نمی‌شوند. جهش‌های اتوزومال مغلوب FoxN1 در شمار اندکی از بیماران مبتلا به SCID، آلوپسی (طاسی) و دیستروفی ناخن مشاهده شده است.

یکی از اختلالات نادرتر تیموس جهش در CORONIN-1A، که رمزکننده پروتئین تنظیم‌کننده اکتین اسکلت سلولی است، می‌باشد. در غیاب CORONIN-1A کارکردی، سلول‌های T بالغ خارج‌شده از تیموس اختلال دارند. جهش‌های هوموزیگوت در ژن MST1 که یک سرین / ترئونین پروتئین کیناز را رمز می‌کند، موجب فقدان سلول‌های T مبتدی در جریان خون و شکست در مهاجرت از تیموس می‌گردد. بیماران دچار عفونت‌های باکتریایی و ویروسی مکرر شده و بعضی از آن‌ها به لنفوم‌های ناشی از ویروس اپشتین‌بار (EBV) مبتلا می‌شوند. بعضی از بیماران دچار اپی‌درمودیسپلازی وروسیفورم[3] با زگیل‌های آلوده به HPV و کارسینوماهای پوست می‌شوند. MST1 نقش‌های متنوعی در تکثیر، بقا و مهاجرت سلولی بازی می‌کند. در حالی که نقص اصلی در مهاجرت سلول‌های T از تیموس می‌باشد، در بعضی بیماران نقایص ایمنی هومورال نیز به‌وجود می‌آید که در آن‌ها تعداد سلول B کاهش می‌یابد و دچار کاهش گاماگلوبولین‌های سرم (هایپوگاماگلوبولینمی) می‌گردند.

کمبود آنزیم آدنوزین دِآمیناز (ADA) و دیگر اشکال SCID با عامل اختلال در متابولیسم نوکلئوتید

شایع‌ترین عامل اتوزومال مغلوب بیماری SCID کمبود آنزیمی به نام آدنوزین دِآمیناز (ADA) بوده که به واسطه جهش در ژن ADA ایجاد می‌شود. آدنوزین دِآمیناز در مسیر بازیابی متابولیسم پورین‌ها نقش دارد و سبب کاتالیز واکنش دِآمیناسیون غیرقابل برگشت آدنوزین و ۲′- دزوکسی آدنوزین به ترتیب به اینوزین و ۲′- دزوکسی اینوزین می‌گردد. کمبود این آنزیم سبب تجمع دزوکسی آدنوزین و پیش‌سازهای آن، S-آدنوزیل هوموسیستئین و دزوکسی آدنوزین تری‌فسفات (dATP) می‌شود. این فرآورده‌ها، آثار سمی فراوانی دارند که می‌توان به‌طور نمونه مهار ساخت DNA را نام برد. اگرچه ADA در اغلب سلول‌ها وجود دارد، ولی لنفوسیت‌های در حال تکامل در مقایسه با دیگر سلول‌ها قابلیت کم‌تری برای تجزیه dATP به ۲- دزوکسی آدنوزین دارند و در نتیجه فرآیند بلوغ لنفوسیت‌ها به کمبود ADA حساس‌تر می‌باشد. دیگر ویژگی‌های بیماری شامل ناشنوایی، ناهنجاری‌های دنده‌ای غضروفی، آسیب کبدی و مشکلات رفتاری است. کمبود ADA منجر به کاهش تعداد سلول‌های B و T می‌شود. هر چند تعداد لنفوسیت‌ها به‌هنگام تولد طبیعی است ولی طی

1. Nude (athymic) mouse
2. Forkhead family
3. Epidermodysplasia verruciform

سال اول تعداد آن‌ها کاهش می‌یابد. احتمال دارد که شمار لنفوسیت‌های T تعدادی از بیماران درحد طبیعی باشد ولی این سلول‌ها در پاسخ به محرک‌های آنتی‌ژنی تکثیر نخواهند یافت.

نوع نادرتری از SCID که به‌صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد به دلیل کمبود آنزیم دیگری است که پورین نوکلئوزید فسفریلاز[1] (PNP) نام داشته و در کاتابولیسم پورین دخالت دارد. PNP تبدیل اینوزین به هایپوگزانتین و گوانوزین به گوانین را کاتالیز می‌کند. کمبود PNP منجر به تجمع دزوکسی گوانوزین و دزوکسی گوانوزین تری‌فسفات می‌شود که این فرآورده‌ها آثار سمی بر لنفوسیت‌های نابالغ به‌ویژه سلول‌های T دارند. هم‌چنین آنمی‌همولیتیک خودایمن و تخریب پیش‌رونده اعصاب از ویژگی‌های دیگر این بیماری است.

نوع شدید بیماری SCID موسوم به دیس‌ژنزی رتیکولار[2] می‌باشد. این اختلال نادر با فقدان کامل لنفوسیت‌های T و B و بیش‌تر سلول‌های رده میلوئید نظیر گرانولوسیت‌ها مشخص می‌شود. علت بیماری نقص در تکامل پیش‌سازهای رده لنفوئیدی و میلوئیدی می‌باشند. این بیماری اتوزومال مغلوب به‌واسطه جهش در ژن آدنیلات کیناز ۲[3] (AK2) ایجاد می‌شود. پروتئین AK2 سطح آدنوزین دی‌فسفات را کنترل نموده و در غیاب این پروتئین، آپوپتوز در پیش‌سازهای لنفوئیدی و میلوئیدی افزایش می‌یابد.

SCID وابسته به کروموزوم X

بیماری SCID وابسته به X در اثر جهش در ژن رمزکننده زنجیره گامای مشترک (γc) که در گیرنده‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9 و IL-15 مشترک است، ایجاد می‌شود (بازگشت به فصل‌های ۴، ۹ و ۱۰). SCID وابسته به X با اختلال در تکامل لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK و به‌خصوص کاهش تعداد سلول‌های T و NK بالغ مشخص می‌شود، اما شمار سلول‌های B، طبیعی یا زیادتر خواهد بود نقص ایمنی هومورال نیز به‌دلیل نرسیدن کمک لنفوسیت‌های T برای تولید آنتی‌بادی است. یکی از عوامل ایجاد این بیاری ناتوانی سایتوکاین خون‌ساز IL-7 برای تحریک رشد تیموسیت‌های نابالغ می‌باشد.

گیرنده IL-7 برای ارسال پیام از زنیره γc استفاده می‌کند. افزون بر این، گیرنده IL-15 که محرک پرقدرتی برای تکثیر سلول‌های NK است، نیز از زنجیره ارسال پیام γc استفاده می‌نماید. بنابراین اختلال در فعالیت IL-15 عامل نقص در سلول‌های NK می‌باشد.

افراد مؤنث هتروزیگوتی که دو کروموزوم X دارند، به‌طور معمول از نظر فنوتایپ حامل‌های طبیعی هستند، ولی افراد مذکری که دارای کروموزوم X غیرطبیعی باشند، علائم بیماری را بروز می‌دهند. از آن‌جا که لنفوسیت‌های در حال تکامل در جنس مؤنث به‌طور تصادفی یکی از دو کروموزوم X را غیرفعال می‌کنند، بنابراین آلل طبیعی که مولکول X را رمز می‌کند، در نیمی از پیش‌سازهای لنفوسیتی فرد حامل مؤنث بروز نمی‌یابد. این سلول‌ها بالغ نمی‌شوند و بنابراین همه لنفوسیت‌های تکامل‌یافته در این افراد حامل، دارای کروموزوم X غیرفعال (حامل آلل جهش‌یافته) خواهند بود. در مقابل، نیمی از سلول‌های غیرلنفاوی، یکی از کروموزوم‌های X غیرفعال و نیمی، سایر کروموزوم‌ها را خواهند داشت. با مقایسه کروموزوم X غیرفعال در سلول‌های غیرلنفاوی می‌توان افراد حامل آلل جهش‌یافته را شناسایی نمود. به‌کارگیری غیرتصادفی کروموزوم X در لنفوسیت‌های بالغ افراد مؤنث که حامل ژن‌های جهش‌یافته می‌باشند، مشخصه جهش‌های ژنی وابسته به X می‌باشد که بر تکامل لنفوسیتی اثر می‌گذارد و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

جهش‌های اتوزومال مغلوب در اجزای انتقال پیام سایتوکاین

بعضی از افراد با بیماری به‌طور کال شبیه به SCID وابسته به X نوعی وراثت اتوزومال مغلوب را نشان می‌دهند. این بیماران جهش‌هایی در زنجیره آلفای گیرنده IL-7 یا JAK3 کیناز، که به زنجیره γc متصل است و برای انتقال پیام از طریق این پروتئین ضروری است، دارند (بازگشت به فصل ۷). بیماران با جهش در ژن رمزکننده زنجیره IL-7Ra در تکامل سلول Tنقص داشته ولی تکامل سلول‌های NK، به

1. Purine nucleoside phosphorylase (PNP)
2. Reticular dysgenesis
3. Adenylate kinase 3 (AK2)

دلیل عدم نقص انتقال پیام از IL-15 طبیعی است. هم‌چنین در این بیماران تعداد سلول‌های B طبیعی می‌باشد.

نقص ایمنی مرکب شدید ناشی از اختلال در نوترکیبی V(D)J و انتقال پیام از Pre-TCR

فقدان نوترکیبی V(D)J منجر به اختلال در بروز Pre-T و Pre-B گردیده و تکامل سلول T و سلول B متوقف می‌شود. جهش در ژن‌های RAG1 و RAG2 (فرآورده‌های پروتئینی این ژن‌ها میانجی مرحله شکافتن در طی نوترکیبی V(D)J هستند) و یا ژن ARTEMIS ـ که رمزکننده نوکلئازی است که اشکال سنجاق سری را در طی نوترکیبی V(D)J برطرف می‌کند ـ همگی سبب اختلال در روند نوترکیبی V(D)J هشتم می‌شوند. این بیماری‌ها نادر هستند اما تعداد قابل توجهی از اشکال SCID اتوزومال مغلوب را تشکیل می‌دهند. کارکردهای طبیعی این ژن‌ها در فصل هشتم بیان شده است. در کودکانی که حامل این جهش‌ها می‌باشند لنفوسیت‌های B و T وجود نداشته و سیستم ایمنی به‌شدت ضعیف می‌باشد. هم‌چنین جهش در ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های شرکت‌کننده در شکستن دو زنجیره و تعمیر و یا اتصال انتهای غیرهومولوگ DNA به‌دلیل نقص در نوترکیبی V(D)J، موجب بیماری SCID می‌گردد. جهش هموزیگوت در ژن رمزکننده زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA[1] (DNA-PK) و DNA LIGASE همگی باعث ایجاد بیماری SCID می‌شوند. نقایص ژنتیکی در روند اتصال انتهای غیرهومولوگ موجب افزایش حساسیت سلول به اشعه شده و می‌تواند باعث بروز علائم دیگری مانند میکروسفالی، ناهنجاری‌های چهره و اختلال در رشد دندان‌ها شود.

جهش‌های هایپومورفیک (که به‌طور نسبی موجب کاهش کارکرد می‌شوند) در ژن‌های RAG، در ARTEMIS یا در ژن IL-7RA عامل نوعی اختلال هستند که مشخصه آن کاهش تولید سلول‌های T و B، نقایص ایمنی و تظاهرات خودایمن و آلرژی می‌باشد. این اختلال موسوم به سندرم اومن[2] می‌باشد. این بیماری از نظر فنوتایپ از بیماری که در بالا بیان شد، متفاوت است زیرا در این بیماری نقص ایمنی همراه با فعالیت افزایش یافته سیستم ایمنی و خودایمنی می‌باشد. ممکن است علت این حالت، فقدان سلول‌های T تنظیمی و یا در مواردی کاهش نوترکیبی V(D)J و نقص در ویرایش گیرنده در سلول‌های B نابالغ باشد.

اگرچه بیش‌تر اشکال اتوزومال مغلوب بیماری SCID با جهش در ADA، RAG1، RAG2 و ARTEMIS مرتبط می‌باشند ولی اشکال نادر این سندرم در اثر جهش در ژن‌های رمزکننده CD45 فسفاتاز (که نوعی تنظیم‌کننده مثبت کینازهای خانواده Src مانند Lck، Fyn و Lyn است) و هم‌چنین جهش در زنجیره‌های دلتا و اپسیلون CD3 و یا زنجیره زای مرتبط با CD3، ایجاد می‌شوند. این جهش‌ها عامل نقص در انتقال پیام از طریق Pre-TCR بوده و موجب توقف تکامل سلول $\alpha\beta$ T می‌شوند.

اختلال دیگری که در تکامل سلول‌های T مبتدی رخ می‌دهد، به دنبال جهش‌های هوموزیگوت در RHOH (عضو H خانواده ژنی هومولوگ Ras) که یک GTpase غیرمعمول از خانواده Rho می‌باشد و برای پیام‌رسانی TCR و Pre-TCR مورد نیاز است، ایجاد می‌شود. شکست درنقطه وارسی Pre-TCR موجب توقف کامل سلول $\alpha\beta$ T می‌گردد. تظاهرات بالینی این بیماری عبارت است از، اپیدرمودیسپلازی وروسیفورم که یک عفونت منتشر ناشی از HPV در پوست می‌باشد و با ایجاد ماکول‌ها و پاپول‌ها همراه می‌باشد.

نقص اختصاصی در تکامل سلول $\alpha\beta$ T و تظاهرات بالینی که شامل عفونت‌های ویروسی مکرر می‌گردند، با جهش‌های هوموزیگوت درژن رمزکننده زنجیره α ناحیه ثابت گیرنده سلول T (TCRα) ایجاد می‌شود. افراد مبتلا، دچار افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌هایی مانند واریسلا زوستر (ویروس عامل آبله‌مرغان و زونا، مترجم) مزمن و عفونت‌های EBV و هم‌چنین خودایمنی و ویژگی‌های آتوپی، می‌شوند. ممکن است این بی‌نظمی در سیستم ایمنی عدم حضور سلول‌های T تنظیمی را بازتاب دهد. تنها سلول‌های T موجود در نوزادان مبتلا به این بیماری، سلول‌های $\gamma\delta$ T می‌باشند. ویژگی‌های بالینی این بیماری

---

1. DNA-dependent protein kinase (SNA-PK)
2. Omenn's syndrome

عبارتند از: افزایش ائوزینوفیل، ویتیلیگو (برص)، اگزما، آلوپسی آرئاتا (طاسی سکه‌ای)، کم‌خونی همولیتیک خودایمن و حضور دیگر آنتی‌بادی‌های خودی.

جهش‌های اتوزوم مغلوب در LCK، یک تیروزین کیناز حیاتی درگیر در پیام‌رسانی Pre-TCR و TCR، نیز با SCID همراه با نقص سلول T، فقدان سلول‌های T تنظیمی، عفونت‌های مکرر و دیگر ویژگی‌های بی‌نظمی در سیستم ایمنی همراه می‌باشند.

سندرم لنفوسیت برهنه[1] و دیگر نقایص مربوط به گزینش مثبت سلول T

تولید سلول‌های $CD4^+$ T و یا $CD8^+$ از لنفوسیت‌های دوگانه مثبت گزینش مثبت و وقایع متعهدشدن رده وابسته است. جهش‌های وراثتی خاص در ژن‌های کنترل‌کننده روند گزینش مثبت موجب توقف تکامل سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌شوند.

نقص در مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) می‌شود. یک گروه ناهمگون (هتروژن) از بیماری‌های اتوزوم مغلوب می‌باشند. در این بیماران مولکول‌های HLA-DP، HLA-DQ یا HLA-DR به‌طور کلی در سطح لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک وجود ندارند و یا به مقدار اندک در سطح آن‌ها بروز می‌یابند. افزایش بروز MHC کلاس II در این سلول‌ها حتی در اثر IFN-γ نیز صورت نمی‌گیرد. میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I و $\beta2$- میکروگلوبولین، طبیعی یا گاهی کاهش یافته است. در بیش‌تر موارد محل جهش‌ها در سندرم لنفوسیت برهنه، ژن‌های رمزکننده عوامل رونویسی لازم برای MHC کلاس II می‌باشد. برای نمونه جهش در عامل رونویسی RFX5 (CIITA) موجب کاهش بروز MHC کلاس II و در نتیجه اختلال در روند فعال‌شدن لنفوسیت‌های $CD4^+$ T یا APCها می‌شود. چنین اختلالاتی باعث بروز اختلال در روند گزینش مثبت سلول‌های $CD4^+$ T در تیموس و یا کاهش سلول‌های T $CD4^+$ بالغ یا اختلال در فعال‌شدن این سلول‌ها در اعضای محیطی می‌شود. در بیمارانی که دچار این نقایص هستند، بروز پاسخ‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) و پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های وابسته به T مختل می‌باشد. این بیماری در سال اول زندگی بروز می‌کند و به‌طور معمول کشنده است مگر آن‌که با پیوند مغز استخوان درمان شود.

نقایص اتوزومال مغلوب MHC کلاس I نیز مشخص و توصیف شده‌اند. مشخصه این نوع نقایص کاهش در تعداد و فعالیت سلول‌های $CD4^+$ T است. در بعضی موارد، بیماری در اثر جهش در ژن رمزکننده زیرواحد TAP-1 یا TAP-2 از مجموعه TAP (انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن) ایجاد می‌شود. این مولکول‌ها پپتیدها را از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمی زنجیره‌های MHC کلاس I ضروری می‌باشند (بازگشت به فصل ۶). از آن‌جا که مولکول‌های MHC خالی به‌صورت درون سلولی تجزیه می‌شوند، میزان مولکول‌های MHC کلاس I سطح سلول در این بیماران دچار نقص در TAP، کاهش می‌یابد که شبیه فنوتیپ موش‌های حذف ژن شده TAP می‌باشد. این بیماران بیش‌تر از ضایعات نکروزدهنده گرانولوماتوز و عفونت‌های باکتریایی راه‌های تنفسی و نه عفونت‌های ویروسی، رنج می‌برند؛ این حالت شگفت‌آور است، چرا که مهم‌ترین فعالیت سلول‌های $CD8^+$ T دفاع بر ضد عفونت‌های ویروسی است. نقص مشابهی در بروز MHC کلاس I در اثر جهش در ژن رمزکننده پروتئین تاپاسین نیز روی می‌دهد (بازگشت به فصل ۶).

بیماران با کمبود ZAP-70 دارای رده متعهد ناقص بوده که پیامد آن کاهش سلول‌های $CD4^+$ T، اما تعداد سلول‌های $CD4^+$ T طبیعی، می‌باشد. دلیل این فقدان انتخابی هنوز ناشناخته است. اگرچه کمبود این تیروزین کیناز تأثیری بر تکامل و یا مهاجرت سلول $CD4^+$ T به بافت‌های محیطی ندارد. اما این سلول‌ها با چالش آنتی‌ژنی به‌طور طبیعی، تکثیر نمی‌یابند.

جهش‌های منفی هتروزیگوت غالب در ژن رمزکننده UNC119 (Uncoordinated 119)، یک پروتئین می‌باشد که پروتئین‌های میریستیله را مانند Lck به غشای پلاسمایی تحویل می‌دهد، موجب کاهش لنفوسیت‌های $CD4^+$ می‌گردند. Lck با قدت بیش‌تری به CD4 نسبت به CD8 متصل می‌شود و در این اختلال، احتمال دارد نقص Lck در

1. Bare lymphocyte syndrome

سطح سلول به نقص در گزینش سلول‌های $CD4^{+}$ T منجر گردد. تظاهرات بالینی این بیماری شامل عفونت‌های ویروسی و قارچی مکرر می‌باشد.

بیماری SCID با نقص در فعال‌شدن سلول T

نوعی دیگری از بیماری SCID است در اثر جهش در ژن رمزدهنده Orail، جزئی از کانال CRAC، ایجاد می‌شود (بازگشت به فصل ۷). انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن منجر به فعال شدن ایزوفرم گامای فسفولیپاز C (PLCγ) و رهاشدن یون‌های کلسیم وابسته به اینوزیتول تری‌فسفات (IP3) از شبکه اندوپلاسمی و میتوکندری می‌گردد (بازگشت به فصل ۷). کلسیم رهاشده دوباره با کانال‌های CRAC کارکرد ذخیره‌ای[1] بازتابی گردیده که این امر شرایط هجوم کلسیم برون سلولی را تسهیل می‌نماید، این روند برای فعال شدن لنفوسیت‌ها حیاتی بوده و در سلول‌ها با جهش ORAI1 دچار نقص می‌باشد. فنوتایپی مشابه در بیماران با جهش در STIM1 مشاهده می‌شود. STIM1 رمزکننده پروتئینی در شبکه اندوپلاسمی بوده و در پاسخ به تخلیه ذخایر کلسیم در گشودن کانال CRAC نقش دارد. تکامل سلول T در بیماران با جهش در ORAI1 و STIM1 اختلال نداشته هر چند که به‌طور طبیعی نمی‌توانند فعال شوند.

نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال‌شدن سلول B

در حالی که نقص در تکامل سلول T یا در هر دو سلول T و B منجر به فنوتایپ SCID می‌گردد، نقایص محدودتر سلول B موجی ناهنجاری اولیه در ساخت آنتی‌بادی می‌شوند (جدول ۴-۲۱). برخی از این اختلالات در اثر تکامل سلول B ایجاد می‌شوند (بازگشت به شکل ۱-۲۱) و سایر موارد مربوط به فعال‌شدن غیرطبیعی سلول B و تولید آنتی‌بادی است (شکل ۲-۲۱). اگرچه در یک زیرگروه از سندرم‌های افزایش IgM، که در ادامه بحث می‌شود، نارسایی‌های آنتی‌بادی با اختلال‌هایی در فعال شدن ماکروفاژ و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) و در نتیجه تضعیف ایمنی سلولی، همراه است.

آگاماگلوبولینمی وابسته به کروموزوم X[2]: نقص در انتقال پیام از طریق Pre-BCR وابسته به X آگاماگلوبولینمی وابسته به X را آگاماگلوبولینی بروتون[3] نیز می‌نامند، این بیماری به دلیل جهش و یا حذف ژنی است که آنزیمی به نام تیروزین کیناز بروتون[4] را رمز می‌کند. پیامد این امر ایجاد اختلال در تبدیل لنفوسیت B (Pre-B) به سلول B بالغ در مغز استخوان است (بازگشت به شکل ۱-۲۱). این بیماری همچنان که از نامش پیداست، با فقدان گاماگلوبولین در خون مشخص می‌شود. آگاماگلبولینمی وابسته به X یکی از شایع‌ترین بیماری‌های هدایت نقص ایمنی و مادرزادی نمونه بارز شکست در بلوغ سلول B می‌باشد. آنزیم Btk در رساندن پیام گیرنده‌های پیش لنفوسیت B (Pre-B) که برای ادامه تمایز سلول‌های B نیاز می‌باشد، نقش دارد (بازگشت به فصل ۸). در فرد مؤنثی که ناقل این بیماری باشد، فقط آن عده از لنفوسیت‌های B که کروموزوم X غیرفعال دارند، آلل جهش‌یافته را حمل می‌نمایند. در بیمارانی که آگاماگلوبولینمی وابسته به X دارند، به‌طور معمول ایمونوگلوبولین در سرم یا وجود ندارد و یا خیلی اندک است. سلول‌های B در خون محیطی و بافت‌های لنفوئید کاهش داشته و یا وجود ندارد، در گره‌های لنفاوی مراکز زایا وجود ندارد و سرانجام اینکه پلاسما سل‌ها در بافت‌ها یافت نمی‌شوند، اما تعداد، و فعالیت سلول‌های T طبیعی است. برخی از پژوهش‌ها مؤید آن است که تعداد سلولهای T فعال شده در این افراد اندک بوده که این امر به‌دلیل کاهش عرضه آنتی‌ژن ناشی از فقدان لنفوسیت‌های B است. حدود ۲۰٪ از بیماران مبتلا به آگاماگلوبولینمی وابسته به X، دچار بیماری‌های خودایمنی می‌شوند که علت آن ناشناخته است. عوارض عفونی در بیماران آگاماگلوبولینمی وابسته به X با تزریق دوره‌ای (به‌طور هفتگی یا ماهیانه) گاماگلوبولین به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. این ترکیب حاوی آنتی‌بادی‌های ازپیش ساخته شده بر ضد میکروب‌های بیماریزای شایع و نوعی ایمنی غیرفعال کارآمد را به‌وجود می‌آورد.

1. Store-operated CRAC channels
2. X-Linked agammaglobuilinemia
3. Bruton's agammaglobulinemia
4. Bruton tyrosine kinase (Btk)

جدول ۴-۲۱ نقایص آنتی‌بادی

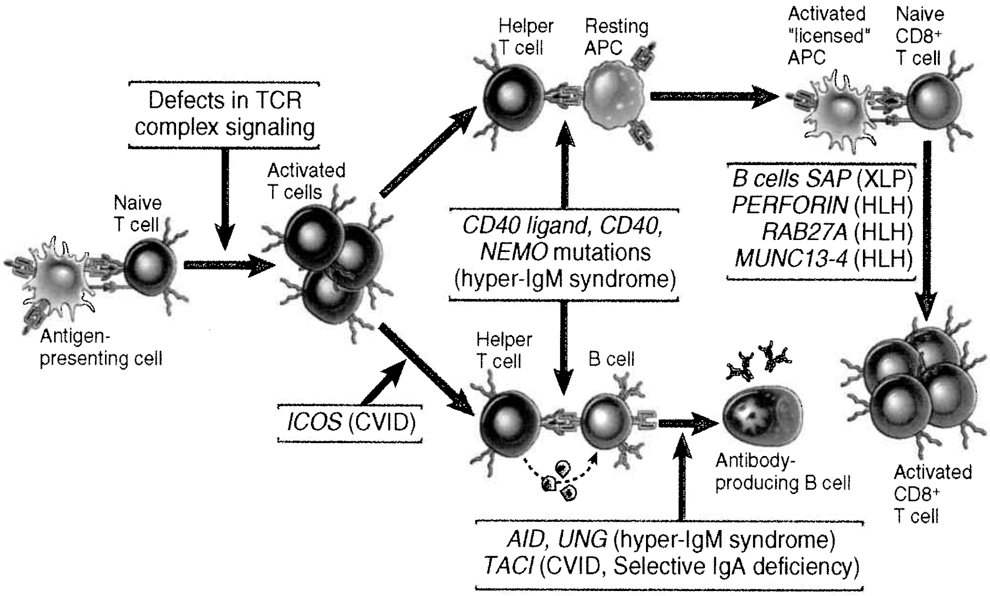
بیماری	اختلالات کارکردی	سازوکار اختلال
آگاماگلبولینمی		
وابسته به‌کروموزوم X	کاهش در همه ایزوتایپ Ig سرمی؛ کاهش در تعداد سلول‌های B	نقص در نقطه وارسی گیرنده pre-B؛ جهش در Btk
اشکال اتوزومال مغلوب	کاهش در همه ایزوتایپ‌های سرمی؛ کاهش در تعداد سلول‌های	نقص در نقطه وارسی گیرنده Pre-B؛ جهش در زنجیره سنگین (μ) آنتی‌بادی IgM، زنجیره سبک جانشین ($\lambda5$)، Igα، BLNK و PI3K p85α
هایپوگاماگلوبولینمی/نقایص ایزوتایپ		
کمبود انتخابی IgA	کاهش IgA، ممکن است با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و تک‌یاخته‌های مانند ژیاردیا لامبلیا همراه باشد	در بعضی بیماران جهش در TACI
کمبود انتخابی IgG_2	افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی	زیرگروه کوچکی دارای جهش در لوکوس $\gamma2$ IgH
نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)	هایپوگاماگلبولینمی؛ تعداد سلول B طبیعی یا کاهش یافته	در بعضی بیماران جهش در ICOS و TACI
سندرم ICF	هیپوگاماگلبولینمی؛ گاهی اختلال اندک در سلول T	جهش در ژن DNMT3B
سندرم‌های افزایش IgM		
وابسته به‌کروموزوم X	نقص در فعال‌سازی سلول B با میانجی‌گری سلول T کمکی، ماکروفاژ و سلول دندریتیک؛ نقص در جهش سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایا؛ نقص در ایمنی سلول	جهش در ژن CD40L
اتوزومال مغلوب با نقص در ایمنی سلولی	نقص در فعال‌سازی سلول B با میانجی‌گری سلول T کمکی ماکروفاژ و سلول دندریتیک؛ نقص در جهش سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایا؛ نقص در ایمنی سلولی	جهش در ژن CD40، NEMO
اتوزومال مغلوب با نقص در فقط آنتی‌بادی	نقص در جهش سوماتیک و تعویض ایزوتایپ	جهش در ژن AID، UNG

AID= سایتیدن دِآمیناز القاشده با فعال‌شدن؛ DNAMT3B= DNA متیل ترانسفراز 3B؛ ICF= نقص ایمنی ناپایداری سانترومی با ناهنجاری چهره‌ای؛ ICOS= محرک کمکی القاشونده؛ NEMO= تنظیم‌کننده اصلی عامل هسته‌ای κB؛ TACI= فعال‌کننده درون غشایی و تنظیم‌کننده کلسیم و برهم‌کنش دهنده با لیگاند سایکلوفیلین؛ UNG= یوراسیل -N‌گلیکوزیلاز

در موش‌های حذف ژن شده فاقد Btk و موش‌های Xid که به‌طور طبیعی ژن Btk آن‌ها جهش یافته است، شدت بیماری کم‌تر از انسان می‌باشد زیرا موش‌ها دارای تیروزین کیناز شبه Btk به نام Tec را جبران می‌کند. ناهنجاری‌های عمده در موش‌های Xid نقص در پاسخ‌های آنتی‌بادی به بعضی از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و کمبود سلول‌های B فولیکولی و B-1 بالغ می‌باشند.

نقایص اتوزوم مغلوب در نقطه وارسی Pre-BCR

اشکال اتوزوم مغلوب آگاماگلبولینمی توصیف شده‌اند که بیش‌تر آنها در ارتباط با نقایص پیام‌رسانی Pre-B می‌باشند. ژن‌های جهش‌یافته‌ای که در این زمینه شناسایی شده‌اند عبارتند از: ژن μ (IgM)، ژن زنجیره سبک جانشین $\lambda5$ ژن Igα (که رمزکننده اجزای پیام‌رسان Pre-BCR و BCR می‌باشد)، زیرواحد p85α از فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3 kinase) و BLNK (که رمزدهنده پروتئین سازواگر مهم در مسیر انتقال پیام از Pre-BCR و BCR است).



شکل ۲-۲۱. نقایص ایمنی ناشی از نقص در فعال‌شدن سلول B و T. نقص‌های ایمنی اولیه احتمال دارد که به دلیل نقایص ژنتیکی در مولکول‌های لازم برای ارسال پیام از طریق گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T یا B، در کمک سلول T برای فعال‌شدن سلول B و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) یا برای فعال‌شدن لنفوسیت‌های T سلول‌کش و سلول‌های NK ایجاد شوند. CVID، نقص ایمنی متغیر شایع؛ HLH، هموفاگوسیتیک لنفوهسیتوسایتوزیس.

نقایص ایزوتایپ‌های انتخابی ایمونوگلوبولین

در بسیاری از نقص‌های ایمنی، به‌طور انتخابی یک یا چند ایزوتایپ ایمونوگلوبولین دچار کمبود می‌شود. شایع‌ترین این بیماری‌ها کمبود انتخابی IgA است که در سفیدپوستان از هر ۷۰۰ نفر یک نفر مبتلا می‌باشد. بنابراین شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه خواهد بود. الگوی توارث نقص انتخابی IgA تک‌گیر است ولی بسیاری از موارد فامیلی هم به‌صورت اتوزومال غالب یا مغلوب شناخته شده است. نشانه‌های بالینی بیماری نیز بسیار متفاوت است به‌طوری که بسیاری از مبتلایان به‌طورکامل سالم به‌نظر می‌رسند. در حالی که عده‌ای دیگرگاه دچار عفونت‌های تنفسی، اسهال و به‌ندرت عفونت‌های شدید و مکرر ریوی و گوارشی می‌شوند که منجر به آسیب دائمی راه‌های هوایی و روده می‌شود و با بیماری‌های خودایمنی نیز همراه می‌باشد. این تظاهرات بالینی، اهمیت IgA ترشحی را در محافظت سدهای مخاطی در برابر میکروب‌های همسفره و بیماری‌زا، بازتاب می‌دهد. مشخصه نقص IgA، کاهش غیرطبیعی IgA سرم در حد کم‌تر از ۵۰μg/mL (حالت طبیعی ۲ تا ۴μg/mL) است و غلظت سرمی IgM و IgG طبیعی یا افزایش‌یافته و کاهش IgA در ترشحات مخاطی می‌باشد. نقص در این بیماران به‌علت مهار تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی IgA است. ژن‌های زنجیره سنگین آلفا و بروز IgA غشایی در این بیماران طبیعی است. ناهنجاری‌های فاحشی در تعداد، فنوتایپ یا پاسخ‌های فعال سلول‌های T در این بیماران گزارش نشده است. در شمار اندکی از بیماران با کمبود انتخابی IgA، جهش‌هایی در TACI (فعال‌کننده داخل غشایی و تنظیم‌کننده کلسیم و برهم‌کنش دهنده با لیگاند سایکلوفیلین[1])، و یا در یکی از سه نوع گیرنده برای

1. Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand intractor (TACI)

سایتوکاین‌های BAFF (عامل فعال‌کننده تکثیر[1])، مشاهده شده است. هر دو این عوامل بقا و تکثیر سلول‌های B را تحریک می‌کنند، اگرچه در مراحل مختلف تمایز سلول B به‌کار می‌روند. جهش در ژن TACI عامل مهمی برای ایجاد نقص ایمنی متغیر شایع[2] (CVID)، که در ادامه بحث می‌شود، می‌باشد.

نقص‌های انتخابی زیرنوع IgG با غلت طبیعی IgG کل سرم و غلظت یک یا چند زیرکلاس پایین‌تر از حد طبیعی مشخص می‌شود. در افراد بالغ، کمبود IgG3 شایع‌ترین زیرکلاس‌های IgG است، اما در اطفال، کمبود IgG2 همراه با کمبود IgA شایع‌تر می‌باشد. بعضی افراد مبتلا به نقایص، دچار عفونت‌های باکتریایی مکرر می‌شوند اما بسیاری از آن‌ها، هیچ مشکل بالینی از خود نشان نمی‌دهند. نقص‌های انتخابی زیرکلاس IgG به‌طور معمول ناشی از تمایز غیرطبیعی سلول B است و به‌ندرت ناشی از حذف ژن‌های نواحی ثابت زنجیره گاما ($c\gamma$) می‌باشد.

نقص در تمایز سلول B: نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

نقص ایمنی متغیر شایع شامل گروهی از اختلالات ناهمگون با کاهش گاماگلوبولین خون، اختلال در پاسخ آنتی‌بادی‌ها به عفونت با واکسن‌ها و افزایش بروز عفونت‌ها می‌باشد. تشخیص به‌طور معمول با رد دیگر بیماری‌های کمبود ایمنی اولیه مطرح می‌شود. آن‌چنان که از نام این بیماری مشخص است، تظاهرات و بیماری‌زایی آن متغیر می‌باشد. اگرچه کمبود ایمونوگلوبولین‌ها و عفونت‌های چرک‌زای به‌طور معمول هموفیلوس آنفلوانزا و استرپتوکوکوس پنومونیه، از عوارض اصلی این بیماری به‌شمار می‌روند. با این حال بیماری‌های خودایمنی نظیر آنمی کشنده، آنمی همولیتیک، بیماری التهاب روده و آرتریت روماتوئید نیز در این بیماری از اهمیت زیادی برخوردار هستند. هم‌چنین بروز بدخیمی‌ها در این نوع کمبود ایمنی شیوع زیادی دارد. احتمال دارد این اختلالات ایمنی در اوایل کودکی و یا بعدها در مراحل زندگی تشخیص داده شود. در این بیماری هر دو نوع تک‌گیر و فامیلی رخ می‌دهد که الگوی توارثی انواع فامیلی به‌صورت اتوزومال غالب و یا مغلوب می‌باشد.

لنفوسیت‌های بالغ B در این بیماران وجود دارند اما بافت‌های لنفوئید فاقد پلاسماسل بوده که این حالت نشانگر مختل‌شدن مرحله تمایز سلول B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌باشد.

نقص در تولید آنتی‌بادی به‌دلیل اختلال‌های زیادی از قبیل نارسایی داخلی لنفوسیت B، نقص در کمک سلول T و افزایش فعالیت «سلول‌های مهارکننده» می‌باشد. شمار اندکی از بیماران مبتلا به CVID در ناحیه ژن ICOS (مولکول محرک سلول T القاشونده) دارای جهش ژنی هستند. ICOS برای تولید سلول T کمکی فولیکولی (T_{FH}) نیاز می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). عامل شایع‌تر ایجاد این سندرم وجود جهش در TACI، که بیش‌تر در قسمت کمبود انتخابی IgA بیان شد، است. موارد اندکی از نقص ایمنی متغیر شایع در اثر جهت در ژن CD19 روی می‌دهد. CD19 یک جز پیام‌رسانی از مجموعه کمک گیرنده CR2 (CD21) می‌باشد (بازگشت به فصل ۷).

نقص در فعال‌سازی سلول B وابسته به سلول T: سندرم‌های افزایش IgM

عامل ایجاد سندرم افزایش IgM وابسته به‌کروموزوم X جهش در ژنی است که مولکول لیگاند CD40 (CD154) سلول T اجرایی را رمز می‌نماید. این بیماری اختلال نادری است که با نقص در تبدیل آنتی‌بادی‌های سلول B به ایزوتایپ‌های IgG و IgA همراه می‌باشد. بنابراین تولید IgG و IgA در سرم کاهش خواهند داشت و افزایش جبرانی IgM در خون به‌وجود می‌آید. شکل‌های جهش‌یافته لیگاند CD40 که این بیماران تولید می‌کنند به مولکول‌های CD40 متصل نمی‌شوند و در نتیجه پیام‌های مربوط به CD40 نیز منتقل نمی‌گردند. بنابراین در این حالت سلول‌های B برای تمایز و تعویض به ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین، که به کمک سلول‌های T نیاز دارد، تحریک نمی‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). بیماران مبتلا، دچار عفونت‌هایی می‌شوند که در دیگر انواع هیپوگاماگلوبولینمی نیز مشاهده می‌شود. این بیماران دارای اختلال در ایمنی

---

1. B cell activating factor
2. Common variable immunodeficiency (CVID)

سلولی نیز می‌باشند و استعداد فوق‌العاده‌ای به عفونت با میکروب‌های درون سلولی مانندپنوموسیستیس جیرووسی دارند. نقص در ایمنی سلولی به‌دلیل آن است که مولکول‌های لیگاند CD40 در فعال‌شدن وابسته به سلول T، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نقش دارند (بازگشت به فصل ۱۰). علائم بیماری در موش‌های حذف ژن شده که فاقد CD40 یا لیگاند CD40 می‌باشند از نظر فنوتایپ، بسیار مشابه با نوع انسانی می‌باشند.

موارد نادری از سندرم افزایش IgM الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب را نشان می‌دهند.در این بیماران، نقایص ژنتیکی احتمال دارد در CD40 یا در آنزیم دِآمیناز القاشونده با فعال‌شدن[1] (AID) وجود داشته باشد. AID در تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی نقش دارد (بازگشت به فصل ۱۲). جهش در ژن AID به‌طور کلی هموزیگوت مغلوب است. بخش اندکی از جهش‌ها در ناحیه ژن AID که مربوط به قسمت پایانه کربوکسیلی این آنزیم می‌باشد، دارای الگوی توارثی اتوزومال غالب است. شکلی از سندرم افزایش IgM در اثر جهش اتوزومال مغلوب در آنزیم اوراسیل N- گلیکوزیلاز[2] (UNG، بازگشت به فصل ۱۲) ایجاد می‌گردد. این آنزیم بنیان‌های اوراسیل (U) را از ژن‌های ایمونوگلوبولین در طی تعویض کلاس و جهش سوماتیک، حذف می‌نماید. اختلال وراثتی دیگری مانند EDA-ID، که در آن جهش در NEMO صورت می‌گیرد، با حالتی از افزایش IgM و نقایصی در ساختارهای اکتودرم، همراه است. این اختلال پیش‌تر در بخش نقایص ایمنی ذاتی بیان گردید.

جهش‌ها در AID و UNG از راه‌های جداگانه‌ای روند نوترکیبی تعویض نوع و هیپرموتاسیون سوماتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در غیاب AID، هر دو روند تعویض ایزوتایپ و هایپرموتاسیون دچار نقص بوده زیرا برای هر دوی این روندها ضروری می‌باشد. در غیاب UNG روند تعویض ایزوتایپ نقص داشته اما روند هیپرموتاسیون سوماتیک آن‌چنان تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد هر چند که میزان جهش A:T با مهار فعالیت آنزیم UNG کم‌تر روی می‌دهد. نقش جهش‌های ژن ترمیم DNA در اختلال تعویض نوع در بخش بعدی مربوط به آتاکسی تلانژکتازی بیان خواهد شد.

نقایص در فعال‌شدن و کارکرد لنفوسیت T

شناسایی ناهنجاری‌های مادرزادی در فعال‌شدن لنفوسیت‌های T، همراه با افزایش دانش ما از اساس مولکولی فعال‌شدن لنفوسیت رو به افزایش می‌باشد (جدول ۵-۲۱). در میان این اختلالات برخی نقایص مربوط به محتوای گرانول‌های CTL و سلول‌های NK و یا اگزوسیتوز محتویات گرانول‌ها نیز وجود دارد. اگرچه نقایص براساس اختلال در بروز MHC و تکامل سلول T طبقه‌بندی شدند اما این ناهنجاری‌ها پیامد نقص در فعال‌شدن سلول‌های T بالغ خارج‌شده از تیموس نیز می‌باشند.

نقایص انتقال پیام از TCR

بسیاری از اشکال نادر بیماری‌های نقص ایمنی به علت نقص در بروز مولکول‌های لازم در فعال‌سازی لنفوسیت T و فعالیت طبیعی آن‌ها می‌باشند. آنالیزهای بیوشیمیایی و مولکولی در افراد مبتلا نشان می‌دهد که جهش‌های مختلفی در ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های سلول T روی می‌دهد (بازگشت به جدول ۵-۲۱). نمونه‌هایی از این جهش‌ها عبارتند از: اختلال در بروز یا فعالیت مجموعه گیرنده سلول T با جهش در زنجیره اپسیلون یا گامای مولکول CD3، نارسایی در پیام‌دهی با میانجی‌گری گیرنده سلول T با جهش در ژن ZAP-70، کاهش ساخت سایتوکاین‌ها مانند IL-2 و IFN-γ (در بعضی موارد به‌دلیل نارسایی در عوامل رونویسی) و بارزشدن گیرنده‌های IL-2. این نقایص، اغلب در موارد اندک یا در شمار اندکی از خانواده‌ها رخ می‌دهد و علائم بالینی و شدت بسیار متفاوتی دارند. در بیمارانی که این ناهنجاری‌ها ایجاد می‌شود، بیش‌تر کمبودها مربوط به سلول T یا نارسایی‌های مخلوط سلول T و B ـ که شمارش لنفوسیت‌های آن‌ها طبیعی یا حتی افزایش یافته است ـ مشاهده می‌شود. پیش‌تر در قسمت بیماری SCID اهمیت مجموعه CD3، RHOH و Lck در Pre-TCR نقش جهش در ZAP-70 در تکامل سلول $CD8^+$ T و رابطه ORAI1 و STIM1 در

1. Activation-induced deaminase (AID)
2. Uracil N-glycosylase (UNG)

جدول ۵-۲۱ نقایص فعال‌شدن سلول T

بیماری	اختلالات کارکردی	مکانیسم اختلال
نقص در بروز MHC		
سندرم لنفوسیت برهنه	اختلال در بروز MHC کلاس II و کمبود سلول‌های T $CD4^+$؛ نقص در ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T	نقص در عوامل رونویسی تنظیم‌کننده بروز ژن MHC کلاس II شامل CIITA، RFXANK، RFXAP و RFX5
کمبود MHC کلاس I	کاهش سطح MHC کلاس I؛ کاهش سلول‌های T $CD8^+$	جهش در TAP1، TAP2 و TAPASIN
نقص در انتقال پیام‌رسان سلول T		
نقص در مواردی که با پیام‌رسانی TCR، همکاری نزدیک دارند	نقص در ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T	جهش در ژن‌های CD3، CD45، STIM1 و ORAI1
سندرم ویسکوت ـ آلدریچ	نقص در فعال‌شدن سلول T و حرکت لکوسیت	نقص در بازآرایی اکتین اسکلت سلولی وابسته به TCR در اثر جهش در WASP و یک جهش وابسته به X در ژن WIP
هموفاگوسیتیک لنفوهسیتوسایتوزیس فامیلیال		
سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X	تکثیر خارج از کنترل سلول B القاشده با EBV، فعال‌شدن خارج از کنترل ماکروفاژ و CTL، نقص در کارکرد سلول NK و CTL	جهش‌ها در SAP، جهش‌ها در X-IAP
نقایص پرفورین	فعال‌شدن خارج از کنترل ماکروفاژ و CTL، نقص در کارکرد سلول NK و CTL	جهش در PERFORIN
ادغام گرانول	فعال‌شدن خارج از کنترل ماکروفاژ و CTL، نقص در کارکرد سلول NK و CTL	اختلال در اگزوسیتوز گرانول سایتوتوکسیک؛ جهش در RAB27A، MUNC13-4، SYNTAXIN، AP3 (و در LYST در سندرم چدیاک ـ هیگاشی ـ بازگشت به جدول ۲-۲۱)

AP3= مجموعه ۳ پروتئین مرتبط با سازواگر؛ LYST= پروتئین تنظیم‌کننده عبور و مرور لیزوزوم؛ SAP= پروتئین مرتبط با SLAM؛ TAP= انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن؛ WASP= پروتئین سندرم ویسکوت ـ آلدریچ

فعال‌شدن سلول T بیان شد. دیگر سندرم‌هایی که عامل ایجاد آن‌ها نقص در فعال‌شدن سلول‌های T بالغ می‌باشند در ادامه مورد بحث قرار خواهند گرفت.

سندرم ویسکوت ـ آلدریچ[1]

در بعضی از بیماری‌های مادرزادی، نقص‌های ایمنی سلول B و T با درجات متغیری ایجاد می‌شوند که همراه طیف وسیعی از نارسایی‌های اعضای دیگر نیز خواهند بود. یکی از چنین ناهنجاری‌هایی سندرم ویسکوت ـ آلدریچ می‌باشد که بیماری وابسته به کروموزوم X است و با اگزما، ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌های خون) و استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی مشخص می‌شود. برخی از ناهنجاری‌ها در این اختلال را می‌توان به نقص در فعال‌شدن سلول T نسبت داد، هر چند که اختلال در فعالیت سلول B نیز از عوامل بیماری‌زایی این سندرم به‌شمار می‌آید. در مراحل ابتدایی بیماری تعداد لنفوسیت‌ها طبیعی است و نارسایی عمده توانایی تولید آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از T می‌باشد. بنابراین این افراد، مستعد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی چرک‌زای کپسول‌دار می‌باشند. تعداد لنفوسیت‌ها (و پلاکت‌ها) کم‌تر از حد طبیعی است، با افزایش سن تعداد لنفوسیت‌ها کاهش

1. Wiskott-Aldrich syndrome

می‌یابد و نقص ایمنی جدی می‌شود.

ژن مسئول سندرم ویسکوت ـ آلدریچ، پروتیئن سیتوزولی را به نام WASP (پروتئین سندرم ویسکوت ـ آلدریچ)، که فقط در سلول‌های با منشأ مغز استخوان ظاهر می‌شود، می‌کند. WASP با چندین پروتئین برهم‌کنش می‌دهد که عبارتند از: مولکول‌های سازواگر گیرنده آنتی‌ژنی نظیر Grb-2 (بازگشت به فصل ۷)، مجموعه Arp2/3 که در پلی‌مریزاسیون اکتین نقش دارد و پروتئین‌های کوچک G از خانواده Rho که سازمان‌یابی و بازآرایی اکتین را در اسکلت سلولی کنترل می‌کنند. نقص در فعال‌شدن و تشکیل سیناپس در لنفوسیت‌ها و هم‌چنین اختلال در تحرک همه لکوسیت‌ها از عوامل ایجاد نقص ایمنی در این سندرم می‌باشد. یک بیماری اتوزوم مغلوب که شبیه سندرم ویسکوت ـ آلدریچ می‌باشد، توصیف شده است. این بیماری با جهش‌هایی در ژن رمزکننده WIP (پروتئین برهم‌کنش‌دهنده با WASP)، پروتئینی است که به WASP متصل‌شده و آن را تثبیت می‌کند، به‌وجود می‌آید.

سندرم تکثیر لنفوسیتی (لنفوپرولیفراتیو) وابسته به X[1]

سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X (XLP) نارسایی است که با ناتوانی فرد در حذف عفونت با EBV مشخص می‌شود و باعث بروز منونوکلئوز عفونی برق‌آسا و رشد سلول‌های توموری رده B همراه با کاهش ایمونوگوبولین‌های سرم می‌شود. در ۸۰ درصد از موارد، بیماری در اثر جهش در ژن رمزکننده مولکولی سازواگر به نام SAP (پروتئین مرتبط با SLAM[2]) ایجاد می‌شود. SAP به خانواده‌ای از مولکول‌های سطحی سلول درگیر در فعال‌سازی سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T و B نظیر مولکول فعال‌سازی انتقال پیام در لنفوسیت[3] (SLAM)، متصل می‌شود. SAP پروتئین‌های متصل به غشا یعنی SLAM و 2B4 (بازگشت به فصل ۷) را به Fyn، از خانواده Src کیناز، متصل می‌کند. نقص در SAP موجب کاهش روند فعال‌شدن سلول NK و T گردیده که این خود به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌انجامد. هم‌چنان که در فصل دوازدهم بیان شد، SAP برای تکامل سلول T_{FH} مورد نیاز است و ناتوانی بیماران مبتلا به XLP برای تولید مراکز زایا و آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد نیز به احتمال زیاد از عوامل استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی در این بیماران است. نزدیک به ۲۰ درصد از موارد، نقص ژنتیکی مربوط به SAP نمی‌باشد بلکه نقص در ژن رمزکننده XIAP (مهارکننده آپوپتوز وابسته به X[4]) واقع شده است. پیامد این نقص، افزایش آپوپتوز سلول‌های T و NKT و در نهایت کاهش شدید این نوع سلول‌ها می‌باشد. شایع‌ترین علامت این نقص ایمنی ابتلا به عفونت‌های شدید EBV است که احتمال دارد به‌صورت فرصت‌طلب ایجاد شود، زیرا ماهیت همیشگی EBV چنین اقتضا می‌کند.

نقص در فعال‌شدن لنفوسیت T سلول‌کش (CTL) و سلول NK: سندرم‌های هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوز فامیلیال[5]

سندرم‌های هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوز (HLH) گروهی از اختلالات نقایص ایمنی تهدیدکننده حیات هستند که در آن‌ها سلول‌های NK و CTL ها در کشتن سلول‌های آلوده، ناتوان هستند. پیامد این امر کنترل نشدن عفونت‌های ویروسی بوده و فعال شدن غیرکنترل‌شده ماکروفاژ از ویژگی این سندرم‌ها است. ویژگی دیررس اما شاخص این اختلال‌ها بلعیده‌شدن گلبول‌های قرمز با ماکروفاژهای فعال‌شده (هموفاگوسیتیک) می‌باشد. جهش‌ها در ژن پرفورین و در ژن‌های رمزکننده ماشین سلولی درگیر در اگزوسیتوز محتویات گرانول‌ها، می‌تواند عامل بروز فنوتایپ ایجادشده در این سندرم باشد. به‌طور اختصاصی، جهش در RAB27A (نوعی گرانوزین تری‌فسفات دخیل در ادغام وزیکولی) و MUNC13-4 (رمزکننده نوعی سازواگر شرکت‌کننده در اگزوسیتوز گرانول)، موجب ادغام گرانول‌های لیتیک با غشای پلاسمایی شده، که این امر خود باعث ایجاد زیرگروه‌های گوناگونی از HLH می‌شود. به‌طور مشابه، جهش در یکی از

1. X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)
2. SLAM-associated protein (SAP)
3. Signalling lymphocyte activation molecule (SLAM)
4. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)
5. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes

اجزای مجموعه پروتئین سازواگر سیتوزولی AP-3 نیز می‌تواند سبب ازهم‌گسیختگی روند انتقال درون سلولی گردد و در نهایت به بروز HLH منتهی شود. عقیده بر این است که سلول‌های T و NK با ترشح IFN-γ به شدت به میکروب‌های زنده مانده پاسخ می‌دهند اما در غیاب فعالیت سایتوتوکسیک (سلول‌کشی)، سلول‌های NK و CTL‌ها نمی‌توانند عفونت‌ها را پاک‌سازی کنند و فعال‌شدن بیش از حد ماکروفاژها با میانجی‌گری IFN-γ موجب هموفاگوسیتوز (بلع گلبول‌های قرمز) و لنفادنوپاتی در زمینه نقص ایمنی می‌گردد.

اختلالات چند سیستمی با نقص ایمنی

نقص ایمنی اغلب یکی از مجموعه علائم بروزیافته در شماری از اختلال‌های ارثی می‌باشد. نمونه‌هایی از چنین سندرم‌هایی مانند سندرم چدیاک ـ هیگاشی، سندرم ویسکوت ـ آلدریچ و سندرم دی‌جورج، پیش‌تر بیان شدند.

آتاکسی تلانژتازی

آتاکسی تلانژکتازی نوعی اختلال اتوزومال مغلوب با علائم اختلال در راه‌رفتن (آتاکسی)، ناهنجاری‌های رگ (تلانژکتازی)، اختلال‌های عصبی مختلف و افزایش شیوع تومورها و نقص ایمنی می‌باشد. نارسایی‌های ایمونولوژیک شدت متفاوتی دارند و احتمال دارد که هر دو نوع سلول B و T را درگیر نمایند. شاید به دلیل نقش حیاتی پروتئین (آتاکسی تلانژکتازی جهش‌یافته[1]) شایع‌ترین اختلال ایمنی هومورال، کمبود IgA و IgG2 می‌باشد. نقص در سلول T که کم‌تر شایع می‌باشد به‌دلیل هیپوپلازی تیموس ایجاد می‌شود. بیماران مستعد عفونت باکتریایی دستگاه تنفس فوقانی و تحتانی چندین پدیده‌های خودایمنی و افزایش شیوع سرطان‌ها با افزایش سن هستند.

ATM یک پروتئین کیناز است که از نظر ساختاری با آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ ـ کیناز (PI-3) ارتباط دارد، پروتئین ATM می‌تواند نقاط وارسی چرخه سلولی را فعال کند و هم‌چنین در پاسخ به شکستگی DNA دورشته، آپوپتوز را فعال نماید. افزون بر این ATM در پایداری DNA و هنگامی که دو رشته DNA در طی مراحل نوترکیبی تعویض ایزوتایپ شکسته می‌شوند نقش دارد و جهش‌های ATM موجب نقص در تعویض کلاس و کاهش سطح IgA ،IgG و IgE می‌گردند.

رویکردهای درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی

برای درمان‌های اخیر نقص ایمنی، دو هدف عمده مد نظر می‌باشد: نخست به حداقل رساندن و کنترل عفونت‌ها و دوم جایگزینی اجزای ناقص یا غایب سیستم ایمنی با انتقال سازگار یا پیوند. ایمنی سازی غیرفعال با مخلوط گاماگلوبولین‌های آماده (pooled) برای بیماران مبتلا به آگاماگلوبولینمی، بسیار ارزشمند است و زندگی بسیاری از پسران مبتلا به آگاماگلوبولینمی وابسته به X را نجات داده است. پیوند سلول بنیادی خون‌ساز که در حال حاضر درمان انتخابی انواع مختلفی از بیماری‌های کمبود ایمنی به‌شمار می‌آید و در درمان بیماران مبتلا به SCID به‌دلیل نقص در ADA، ویسکوت ـ آلدریچ، سندرم لنفوسیت برهنه و نقص چسبندگی لکوسیت‌ها (LAD) موفقیت‌آمیز بوده است. موفقیت این روش درمانی زمانی به اوج می‌رسد که به‌منظور پیشگیری از بروز بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD)، مغز استخوان به‌دقت از سلول‌های T تخلیه شود و آزمایش سازگاری HLA نیز انجام گردد (بازگشت به فصل ۱۷). درمان جایگزینی آنزیم در مورد نارسایی‌های آدنوزین دِآمیناز (ADA) و پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (PNP) با تزریق گلبول‌های قرمز که منبع این آنزیم‌ها هستند، انجام شده است. این روش درمانی، باعث بهبود موقت بیماران مبتلا به SCID اتوزومال می‌شود. در بعضی تزریق ADA گاوی متصل به پلی‌اتیلن گلیکول برای طولانی کردن نیمه‌عمر سرمی آن موفقیت‌آمیز بوده ولی آثار مفید آن کوتاه بوده است.

از نظر تئوری، بهترین درمان اختلالات مادرزادی لنفوسیت‌ها، تعویض ژن ناقص در سلول‌های بنیادی خود تجدیدشونده می‌باشد. با وجود تلاش‌های قابل ملاحظه انجام این کار در مورد بسیاری از بیماری‌های کمبود ایمنی هم‌چنان به‌صورت هدفی دست نیافتنی در آمده است. عمده‌ترین موانع بر سر راه این روش ژن‌درمانی عبارتند از: مشکل خالص‌سازی سلول‌های بنیادی خودتجدیدشونده که

1. Ataxia telangectasia mutated

مناسب‌ترین هدف برای تعویض و جایگزینی ژن می‌باشند و فقدان روشی مناسب برای وارد کردن ژن مورد نظر به درون سلول برای ایجاد ژنی پایدار، با طول عمر طولانی و بروز مناسب برخی از پیشرفت‌ها در ژن درمانی کمبود ADA با استفاده از روش‌های ملایم‌تر تخلیه سلول‌های مغز استخوان میزبان امکان پیوند و تکثیر سلول‌های بنیادی تغییریافته را در درون میزبان فراهم نموده است. شمار اندکی از بیماران با SCID وابسته به X به‌طور موفقیت‌آمیزی با پیوند اتولوگ (پیوند از خود) سلول‌هایی از مغز استخوان که برای بروز ژن زنجیره γc طبیعی مهندسی گردیده‌اند، درمان شده‌اند. با این حال، برخی از بیماران درمان‌شده دچار لوسمی شدند که علت آن ورود ژن γc در کنار یک انکوژن و فعال شدن این انکوژن بوده است. توسعه ناقلین (وکتورها) لنتی‌ویروس خود غیرفعال‌کننده، خطر جهش‌زایی ناشی از وارد شدن درون یک ژن دیگر (insertional mutagenesis) را کاهش داده و به تازگی با ژن درمانی به‌ویژه در ADA-SCID، تا حدی موفقیت به‌دست آمده است.

نقایص ایمنی اکتسابی (ثانویه)

نقایص سیستم ایمنی اغلب در اثر ناهنجاری‌هایی که زمینه ژنتیکی نداشته و در طی زندگی کسب و ایجاد می‌گردند، بروز می‌یابند (جدول ۶-۲۱). بیماری‌های نقص ایمنی اکتسابی در اثر تعدادی سازوکارهای آسیب‌رسان ایجاد می‌شوند. نخست، ممکن است سرکوب ایمنی به‌عنوان یک عارضه زیست‌شناختی ناشی از روند بیماری دیگری رخ دهد. دوم، نقایص ایمنی که پیش‌تر دارویی (iatrogenic) نامیده می‌شدند، ممکن است به‌عنوان عوارض درمان دیگر بیماری‌ها ایجاد شوند. سوم، ممکن است نقص ایمنی با یک عفونت کسب شود که سلول‌های هدف آن، سیستم ایمنی باشد. بارزترین این‌ها، عفونت HIV می‌باشد که به‌طور جداگانه در ادامه همین فصل شرح داده می‌شود.

بیماری‌هایی که نقص ایمنی عارضه شایع در آن‌ها می‌باشد شامل فقر غذایی، نئوپلاسم‌ها و عفونت‌ها هستند. فقر کالری پروتئین در کشورهای در حال توسعه همراه با اختلال ایمنی هومورال و سلولی در مقابل میکروارگانیسم‌ها می‌باشند. بیش‌تر مرگ‌ومیرها در

جدول ۶-۲۱ نقایص ایمنی اکتسابی

علت	سازوکار
عفونت HIV	حذف سلول‌های $CD4^+$ T
سوء‌تغذیه پروتئین ـ کالری	اختلالات متابولیک مانع کارکرد صحیح و بلوغ لنفوسیت‌ها می‌گردد
پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای سرطان	کاش پیش‌سازهای لنفوسیت در مغز استخوان
متاستازهای سرطان و لوسمی که مغز استخوان را درگیر می‌کند	کاهش جایگاه برای تکامل لکوسیت‌ها
سرکوب ایمنی برای پیوند، بیماری‌های خودایمن	کاهش فعال‌شدن لنفوسیت، مهار سایتوکارین، عبور و مرور ناقص لکوسیت‌ها
برداشت طحال (اسپلنکتومی، مترحم)	کاهش بیگانه‌خواری میکروب‌ها

این شرایط به‌دلیل عفونت‌ها است. اساس این نقایص ایمنی هنوز شناخته نشده اما اختلال متابولیکی در این افراد به‌دلیل فقر پروتئین، چربی، ویتامین‌ها و مواد معدنی بوده که بر بلوغ و فعالیت سلول‌های سیستم‌های ایمنی اثر نامطلوب می‌گذارند.

بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته و همه‌گیر اغلب به‌دلیل اختلال پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی مستعد به عفونت همه‌گیر اغلب به‌دلیل اختلال پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی مستعد به عفونت هستند. تومورهای مغز استخوان مانند سرطان‌های متاستاز دهنده مغز استخوان و لوسمی‌هایی که از مغز استخوان منشأ می‌گیرند باعث ایجاد نارسایی در رشد و تکامل طبیعی لنفوسیت‌ها می‌شوند. افزون بر این، بعضی از تومورها موادی تولید می‌کند که در تکامل یا کارکرد لنفوسیت‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. نمونه‌ای از بدخیمی همراه با نقص ایمنی فعالیت سلول T، در لنفوم بدخیم هوچکین مشاهده می‌شود. این بیماران در ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) پس از تزریق درون جلدی آنتی‌ژن‌های شایع نظیر کاندیدا و شبه سم (توکسوئید) باکتری کزاز، که فرد پیش‌تر با آن مواجه بوده، ناتوان هستند. در بیماران هوچکین، آزمایش‌های سنجش فعالیت سلول T در شرایط in vitro مانند آزمایش پاسخ‌های تکثیری در مقابل فعال‌کننده‌های

پلی‌کلونال در محیط کشت، نیز دچار اختلال می‌شود. چنین نقص ژنرالیزه‌ای (کلی) در پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلولی، آنرژی (بی‌پاسخی) نامیده شده است. دلیل این ناهنجاری‌های سلول T، هنوز معلوم نیست.

عفونت‌های متعددی باعث سرکوب ایمنی می‌شوند. غیر از HIV، ویروس‌های دیگری نظیر ویروس سرخک و ویروس لنفوسیت‌های T انسانی نوع یک (HTLV-1) پاسخ‌های ایمنی را مختل می‌کنند و باعث بروز عفونت‌های دیگر در فرد می‌شوند. ویروس‌های فوق، لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند که اساس بروز سرکوب ایمنی می‌باشد. HTLV-1 مانند HIV از خانواده رتروویروس‌ها است و سلول‌های $CD4^+$ T را آلوده می‌کند. البته ویروس HTLV-1 سلول‌های T کمکی را تخریب نمی‌کند، بلکه آن‌ها را تمایز داده و بدخیمی پیش‌رونده سلول T با نام لوسمی لنفومای بزرگسالان[1] (ATL) را القا می‌نماید. به‌طور معمول بیماران مبتلا به ATL دچار سرکوب شدید ایمنی همراه با عفونت‌های متعدد فرصت‌طلب می‌شوند. عفونت‌های مزمن با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و قارچ‌ها در نتیجه آنرژی در مقابل بسیاری از آنتی‌ژن‌ها ایجاد می‌شوند. احتمال دارد که عفونت‌های مزمن انگلی نیز منجر به سرکوب ایمنی شوند. برای نمونه در کودکان آفریقایی که مبتلا به عفونت مزمن مالاریا هستند از فعالیت سلول‌های T کاسته می‌شود که شاید در ایجاد بدخیمی وابسته به ویروس اپشتین‌بار (EBV) اهمیت داشته باشد.

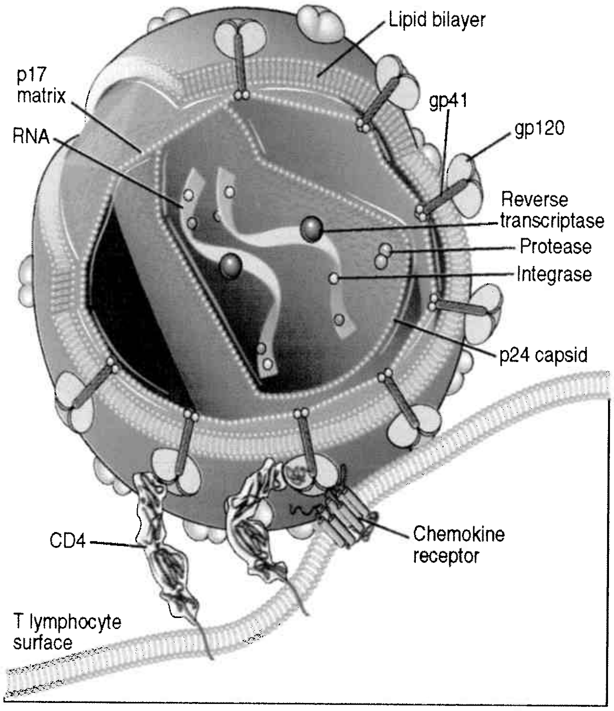
سرکوب‌های ایمنی ناشی از داروها، اغلب نتیجه درمان‌های دارویی است که لنفوسیت‌ها را کشته یا غیرفعال می‌کنند. برخی از این داروها برای سرکوب سیستم ایمنی در بیماری‌های التهابی یا جلوگیری از رد پیوند اعضا به‌طور عمده به‌کار می‌روند. معمول‌ترین داروهای ضدالتهابی و سرکوب‌گرایمنی به ترتیب کورتیکواستروئیدها و سایکلوسپورین می‌باشند. اما امروزه از بسیاری دیگر از داروها استفاده می‌شود (بازگشت به فصل‌های ۱۷ و ۱۹). بسیاری از داروهایی که برای شیمی‌درمانی سرطان‌ها استفاده می‌شوند، برای لنفوسیت‌های در حال تکامل و هم‌چنین دیگر پیش‌سازهای لکوسیتی سمی هستند. بنابراین شیمی‌درمانی سرطان‌ها، اغلب طی مدت درمان، سبب سرکوب ایمنی و خطر ابتلا به عفونت‌ها می‌شود. در کشورهای توسعه‌یافته سرکوب ایمنی ناشی از داروها و تومورهایی که مغز استخوان را درگیر می‌کنند، از شایع‌ترین عوامل نقص ایمنی می‌باشند.

نوعی دیگر از سرکوب ایمنی اکتسابی نتیجه برداشت طحال به‌دلیل ضربه یا درمان برخی از بیماری‌های خونی یا بیماری سلول داسی می‌باشد. بیمارانی که طحال ندارند به عفونت‌های باکتریایی کپسول‌دار نظیر استرپتوکوک پنومونیا حساس‌تر هستند. این استعداد ابتلای افزایش‌یافته به عفونت‌ها، ناشی از فقدان فعالیت‌های فیزیولوژیک طحال در پاک‌سازی میکروب‌های اپسونیزه در خون و تا اندازه‌ای به‌دلیل نقص در پاسخ‌های آنتی‌بادی در اثر فقدان سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (مارژینال) می‌باشد.

ویروس نقص ایمنی انسانی و سندرم نقص ایمنی اکتسابی

بیماری ایدز در اثر ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) ایجاد می‌شود که با تظاهرات بالینی گوناگونی مانند سرکوب شدید ایمنی، بروز عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، کاهش وزن و تخریب سلولی در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، مشخص می‌شود. HIV انواع متعددی از سلول‌های سیستم ایمنی، مانند سلول‌های بروزدهنده مولکول $CD4^+$ نظیر سلول‌های T کمکی، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را آلوده می‌کند. HIV عاملی بیماری‌زا در انسان است که همراه با عفونت‌های دیگر ظاهر می‌شود. اپیدمی HIV برای نخستین‌بار در دهه ۱۹۸۰ توصیف شد؛ اما میزان ابتلا و مرگ‌ومیری که با ویروس HIV ایجاد می‌شود و هم‌چنین آثار مخرب آن بر اقتصاد جهانی و سازمان‌های بهداشتی بسیار قابل توجه بوده است و هم‌چنان نیز رو به فزونی است. تاکنون بین ۵۰ تا ۶۰ میلیون نفر در جهن با HIV آلوده شده‌اند که حدود ۲۵ میلیون نفر کودک و بزرگسال فوت شده‌اند. نزدیک به ۳۵ میلیون نفر با عفونت HIV و ایدز زندگی می‌کنند که از این جمعیت ۷۰٪ در آفریقا و ۲۰٪ در آسیا می‌باشند و حدود ۲-۱ میلیون نفر هر ساله از این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. این بیماری به‌طور خاصی مخرب می‌باشد زیرا

1. Adult T cell leukemia/lymphoma (ATL)



شکل ۳-۲۱. ساختار HIV-1. شکل، ویریون HIV-1 را در سطح سلول T نشان می‌دهد. به‌طور کلی HIV-1 از دو رشته همسان RNA (ژنوم ویروسی) و آنزیم‌های همراه از قبیل آنزیم رونویسی معکوس، اینتگراز، پروتئاز تشکیل شده که در کپسید پروتئین p24 از قسمت مرکزی مخروطی شکل قرار گرفته‌اند. این مجموعه را پروتئین ماتریکسی p17 در بر می‌گیرد و با پوشش غشایی فسفولیپیدی که از غشای فسفولیپیدی که از غشای میزبان منشأ می‌گیرد، احاطه می‌گردد. پروتئین‌های غشایی که با ویروس رمز می‌شوند (شامل gp41 و gp120)، به پوشش ویروس متصل می‌باشند. مولکول CD_4 و گیرنده‌های کموکاینی بر سطح سلول میزبان در نقش گیرنده HIV-1 عمل می‌نمایند.

حدود نیمی از حدود ۳ میلیون نفری که در هر سال آلوده می‌شوند، بالغین جوان (بین ۱۵ تا ۲۴ سال) می‌باشند. ایدز موجب به‌جاماندن حدود ۱۴ میلیون بی‌سرپرست شده است. اگرچه شیوه‌های نوین درمان ضدویروسی در حال توسعه می‌باشند، ولی تاکنون هیچ نوع واکسن کارآمد یا درمانی برای بیماری ایدز شناخته نشده است. در این بخش از فصل حاضر، ویژگی‌های HIV، آسیب‌زایی نقص ایمنی ناشی از HIV و ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری‌های مرتبط با HIV را توصیف می‌کنیم.

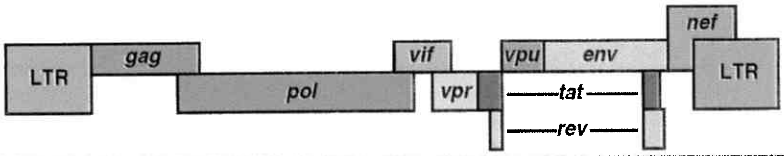
ویژگی‌های مولکولی و زیست‌شناختی HIV

HIV یکی از اعضای خانواده لنتی‌ویروس‌ها[1] از رتروویروس‌های حیوانی می‌باشد. لنتی‌ویروس‌ها که شامل ویسنا ویروس[2] گوسفندی و ویروس‌های نقص ایمنی میمون[3] (SIV)، گاو و گربه‌سانان نیز می‌باشند، قادرند در درازمدت سلول‌ها را به‌طور نهفته آلوده سازند و آثار تخریب سلولی کوتاه‌مدت نیز به‌وجود آورند. همه این ویروس‌ها، بیماری‌های کشنده با سیر تدریجی ایجاد می‌کنند که سندرم‌های تحلیل شدید و تخریب سیستم اعصاب مرکزی نیز از آن دسته می‌باشند. دو نوع ویروس HIV با نام‌های HIV-1 و HIV-2 شناخته شده است که ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند. HIV-1 شایع‌ترین عامل بیماری ایدز است و HIV-2 که از نظر ساختار ژنی و آنتی‌ژنی با HIV-1 متفاوت می‌باشد، عامل ایدز با پیشرفت آهسته‌تر از بیماری مرتبط با HIV-1 است.

ساختار و ژن‌های HIV

عفونت‌زای HIV از دو زنجیره RNA مشابه که در درون هسته‌ای (مجموعه‌ای) از پروتئین‌های ویروسی قرار دارند، تشکیل شده است. اطراف این هسته را پوشش فسفولیپیدی دولایه‌ای که از غشای سلول میزبان منشأ گرفته است، احاطه می‌کند. در این پوشش پروتئین‌های رمزدهی شده از ویروس نیز وجود دارد (شکل ۳-۲۱). ژنوم HIV در حدود ۹/۲ کیلوباز طولی و توالی مشخصی از اسیدهای نوکلئیک

1. Lentivirus family
2. Visna virus
3. Simian immunodeficiency (SIV)



LTR Transcription of viral genome; integration of viral DNA into host cell genome; binding site for host transcription factors

gag Nucleocapsid core and matrix proteins

pol Reverse transcriptase, protease, integrase, and ribonuclease

env Viral coat proteins (gp120 and gp41)

vif Overcomes inhibitory effect of host cell enzyme (APOBEC3G), promotes viral replication

vpr Increases viral replication; promotes HIV infection of macrophages; blocks cell cycle progression

tat Required for elongation of viral transcripts

rev Promotes nuclear export of incompletely spliced viral RNAs

vpu Downregulates host cell CD4 expression; enhances release of virus from cells; counteracts host restriction factor tetherin

nef Downregulates host cell CD4 and class I MHC expression; enhances intracellular signaling to facilitate viral replication

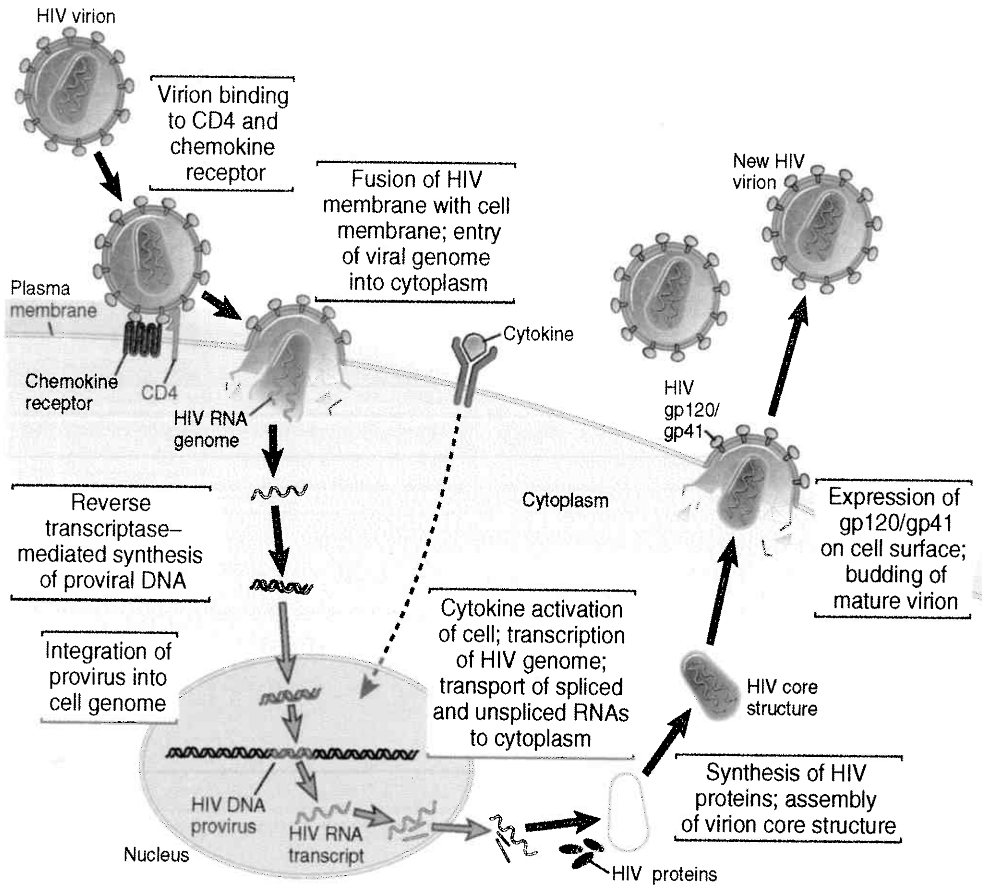
شکل ۴-۲۱. ژنوم HIV-1. محل ژن‌های ویروس به‌صورت خطی و یا مستطیل‌های متفاوت و رنگی مشخص شده است. برخی از ژن‌ها، توالی‌هایی مشابه ژن دیگری دارند، که به حالت همپوشانی نمایش داده شده‌اند. اما شایان توجه است که این قسمت‌ها را RNA پلی‌مراز یزبان به روش‌های متفاوتی رونویسی می‌کند. مستطیل‌های مشابهی که با یک خط از یکدیگر جدا شده‌اند، نشان می‌دهند که در ژن‌های ویروسی جدا از هم می‌باشند و با روند برش و پیوند در کنار هم قرار می‌گیرند تا mRNA کارآمدی تولید نمایند.

دارد که در همه رتروویروس‌های شناخته شده، مشابه است (شکل ۴-۲۱). توالی‌های انتهایی بلند و تکرارشونده[1] (TLRs) در دو انتهای ژنوم قرار دارند که دسترسی ویروس را به ژنوم میزبان، بروز ژن و تکثیر ویروس را تحت کنترل خود دارند. توالی‌های gag، پروتئین‌های ساختاری هسته مرکزی را رمز می‌کنند. توالی‌های env گلیکوپروتئین‌های پوششی ویروس یعنی gp120 و gp41 را که برای آلوده‌کردن سلول‌های میزبان ضروری می‌باشند، رمز می‌نمایند. توالی‌های pol آنزیم‌های رونویسی معکوس، اینتگراز (ادغام‌کننده) و آنزیم‌های پروتئاز ویروسی لازم برای تکثیر ویروس را رمز می‌کنند. افزون بر این ژن‌ها که از ویژگی‌های اصلی رتروویروس‌ها هستند، HIV-1 حداقل دارای شش ژن تنظیم‌کننده دیگر با نام‌های tat، rev، vif، nef، vpr و vpu نیز می‌باشد که فرآورده‌های این ژن‌ها به روش‌های گوناگون، تکثیر ویروس را در کنترل خود دارند. کارکردهای این ژن‌ها در شکل ۴-۲۱ خلاصه شده است.

چرخه زندگی ویروس

عفونت HIV هنگامی شروع می‌شود که گلیکوپروتئین پوشش (Env) ذره ویروسی به مولکول‌های CD_4 و گیرنده‌های کمکی که عضوی از خانواده گیرنده کموکاینی می‌باشند، متصل شود (شکل ۵-۲۱). ذرات ویروسی که سبب ایجاد عفونت می‌شوند، به‌طور معمول در خون، مایع منی و یا دیگر مایعات بدن فرد آلوده حضور دارند و از راه تماس جنسی یا استفاده از سرنگ‌های مشترک و یا از راه جفت به فرد دیگر منتقل می‌شوند. Env مجموعه‌ای متشکل از زیرواحد gp41 درون غشایی و gp120 خارجی است که به‌طور غیرکووالان به یکدیگر

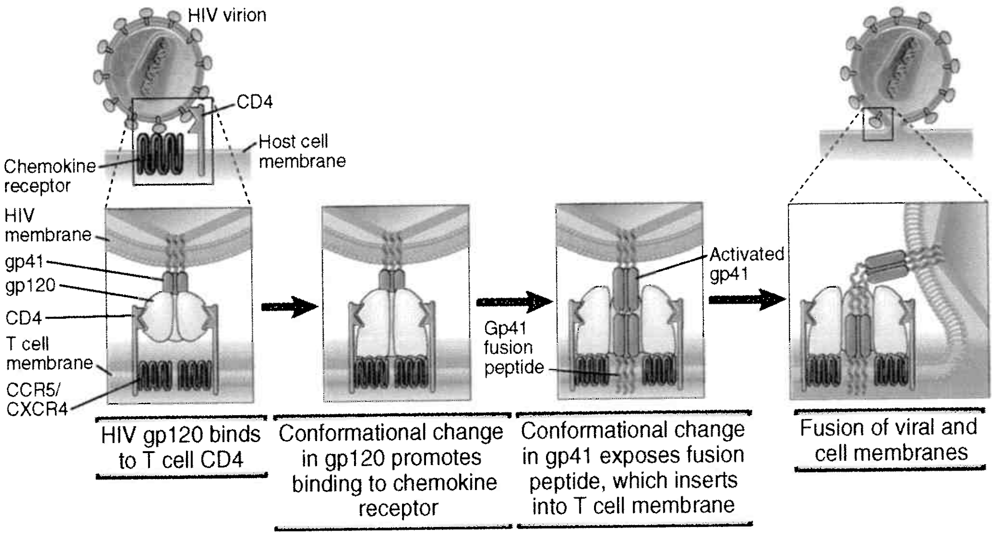
1. Long terminal repeats (LTRs)



شکل ۵-۲۱. چرخه زندگی HIV. شکل، مراحل متوالی چرخه زندگی HIV از شروع عفونت تا آزادشدن ویریون جدید از سلول میزبان را نشان می‌دهد. برای روشن ساختن هر چه بیش‌تر، تولید و آزادشدن یک ویریون جدید نشان داده شده است. اما در حقیقت در هر سلول آلوده ویریون‌های بسیار زیادی تولید می‌شوند که هر کدام قادرند سلول هایی را آلوده کنند، بنابراین چرخه عفونی تقویت خواهد شد.

متصل هستند. این زیرواحدها در اثر شکسته‌شدن پروتئولیتیک مولکول پیش‌ساز gp160 حاصل می‌شوند. مجموعه Env به شکل ساختار سه واحدی متشکل از سه جفت gp120/gp41 ظاهر می‌شود. این مجموعه در مراحل مختلف اتصال غشای ویریون به غشای سلول میزبان نقش واسطه را دارد (شکل ۶-۲۱). نخستین گام در این روند، اتصال gp120 به مولکول‌های CD4 است که منجر به تغییر شکل فضایی g[120 شده و در نتیجه سبب تسریع اتصال gp120 به گیرنده کمکی کموکاینی می‌شود گیرنده کمکی با ایجاد تغییر شکل فضایی در gp41 ناحیه آب‌گریز آن را آشکار می‌سازد. به این ناحیه، پپتید ادغام‌کننده[1] می‌گویند و با داخل‌شدن به غشای سلول میزبان موجب تسهیل اتصال غشای ویروس به غشای سلول میزبان می‌شود. پس از کامل‌شدن چرخه حیات ویروس در سلول‌های آلوده (در ادامه بیان می‌شود)، ذرات آزاد ویروس که از سلول‌های آلوده رها شده‌اند، قادرند به سلول غیرآلوده اتصال یافته و سبب گسترش عفونت شوند. در حالت دیگر، مولکول‌های

1. Fusion peptide



شکل ۶-۲۱. سازوکار ورود HIV به درون سلول. در شکل تغییرات متوالی شکل فضایی القاشده با مولکول CD4 در gp120 و gp41 که سبب پیش‌برد اتصال ویروس به گیرنده کمکی (نوعی گیرنده کموکاینی) و ادغام HIV-1 در غشای سلول میزبان می‌شود، نمایش داده شده است. پپتید ادغام‌کننده از gp41 فعال‌شده دارای بنیان‌های اسیدآمینه‌ای آب‌گریز می‌باشد. این اسیدآمینه‌ها ورود gp41 به درون غشای پلاسمایی سلول میزبان را میانجی‌گری می‌کنند.

gp120، gp41 کـه قـبل از رهـایی ویـروس در غشـای پلاسمایی سلول آلوده وجود دارند، قادرند بـه سـلول‌های غیرآلوده بارزکننده مولکول CD4 و کـمک گـیرنده مـتصل شود و سبب اتصال سلول بـه سـلول از طـریق غشـاهای پلاسمایی دو سلول گردند. سپس ژنوم IV به‌طور مستقیم از میان سلول‌های متصل به هم عبور می‌کند و وارد سلول می‌شود.

مهم‌ترین گیرنده‌های کموکاینی که در نقش کمک گیرنده بـرای HIV عـمل مـی‌کنند، CXCR4 و CCR5 می‌باشند. بیش از هـفت نـوع گـیرنده کـموکاینی مـختلف شناسایی شده‌اندکه نقش کمک‌گیرنده برای ورود HIV بـه سلول دارند. هم‌چنین دیگر پروتئین‌های دیـگر مـتعلق بـه خانواده گیرنده‌های متصل بـه پـروتئین G، کـه هـفت بـار عرض غشا را طی می‌کنند، نـظیر گـیرنده لکـوترین B_4 در آلودگی سلول‌های با HIV کـارآمـد مـی‌باشند. ایـزوله‌های مختلف HIV دارای گرایش‌های مختلف بـه جـمعیت‌های سلولی هستند که با گیرنده‌های کموکاینی مختلف روی این سلول‌ها مرتبط می‌باشد.

همه سوش‌های HIV می‌تواند سـلول‌های $CD4^+$ T انسانی تازه ایزوله‌شده، که در آزمایشگاه فعال شـده‌انـد، را آلوده نموده و در آن‌ها تکـثیر یـابند. در مـقابل، بـرخـی از سوش‌های HIV کشت‌های اولیه ماکروفاژهای انسانی، نه رده‌هـــای پـیوسته سـلول T، را آلوده مـی‌کنند (ویـروس ماکروفاژگرا[1] یا M ـ گرا) در حـالی کـه سـوش‌های دیگـر رده‌های سـلول T، و نـه مـاکـروفاژها، را آلوده مـی‌نمایند (ویروس T ـ گرا[2]). سرانجام این که برخـی از سـوش‌های HIV هر دو رده سلول‌های T و ماکروفاژها را آلوده می‌کنند (ویروس‌گرا[3] یا با تماس دوگـانه) بـا ایـزوله‌های ویـروسی ماکروفاژ گرا نوعی gp-120 را بارز می‌کنند که بـه CCR5، که بر سطح ماکروفاژها (و برخی از سلول‌های T خاطره) بارز می‌شود، متصل می‌گردند. در حـالی کـه ویـروس‌های سلول T ـ واگرا به CXCR4 که در سطح رده‌های سلول T بارز مـی‌شود، اتـصال مـی‌یابند. اکـنون سـوش‌های HIV

1. Macrophage-tropic 2. T-tropic
3. Dual-tropic virus

به‌صورت X4 به دلیل اتصال بـه CXCR4، R5 بـه دلیـل اتصال به CCR5 و یا R5X4 به دلیل توانایی اتصال به هر دو گیرنده کموکاینی، بارز می‌شوند. در بسیاری از افراد آلوده به HIV، تغییری از تولید ویروسی که CCR5 را استفاده می‌کند، در ابتدای بیماری، و بـه‌طور عـمده مـاکـروفاژگرا می‌باشد به ویروسی کـه بـه CXCR4 مـتصل مـی‌شود و تـمایل بــه رده سـلول T دارد، در انـتهای بیماری، روی می‌دهد. سوش‌های T ـ‌گرا، بیماری‌زایی بیش‌تری نسبت به سوش‌های M ـ‌گرا دارند. اهمیت CCR5 در عفونت HIV در شرایط in vivo با یافته‌هایی که نشان دادند، افرادی کـه به‌علت یک جهش ۳۲ جفت بازی هوموزیگوت وراثتی در ژن CCR5، این گیرنده را در سطح سلول‌های خـود بـیان نکرده و در نتیجه به عفونت HIV مقاوم می‌باشند، تأیـید شد.

به مـحض ورود ویـریون HIV بـه درون سـلول، آنزیم‌های موجود در مجموعه نوکلئوپروتئین فـعال می‌شوند و چرخه تولید مثل و تکثیر ویروس را آغاز می‌کنند (بازگشت به شکل ۵-۲۱). هسته نوکلئوپروتئینی ویروس تخریب می‌شود و تکثیر ویروس را آغاز مـی‌کنند (بازگشت به شکل ۵-۲۱). هسته نوکلئوپروتئینی ویروس تخریب می‌شود و رونویسی از RNA ژنـوم ویـروسی بـا آنــزیم رونـویسی مـعکوس[1] بـه DNA دورشـته‌ای آغـاز می‌شود. سپس مولکول‌های DNA ویروس در ژنوم میزبان ادغام مـی‌شوند. ایـنتگراز ویـروسی هـم‌چنین وارد هسـته گردیده و موجب تسهیل ورود DNA ویـروسی بـه درون ژنوم سلول میزبان می‌شود. این DNA ویروس ادغام شده در ژنـــوم ســـلول مـیزبان را پـیش‌ویروس[2] (پـروویروس) می‌نامند. احتمال دارد که رونویسی از پـیش‌ویروس بـرای ماه‌ها تا سال‌ها غیرفعال بماند. این امر با تـولید انـدکی یـا تولید نیافتن پـروتئین‌ها یـا ویـروون‌های جـدید ویـروسی همراه است. بنابراین عفوت HIV می‌تواند رد سلول نهفته بماند.

رونـــویسی از ژن‌هـــای DNA پـــیش‌ویروس را، توالی‌های تکرارشونده بلند انتهایی[3] (LTRs) که قبل از ژن‌های ساختاری ویروس قرار گرفته‌اند، تـنظیم می‌کنند. البـته سـایتوکاین‌ها یـا دیگـر مـحرک‌های فیزیولوژیک سلول‌های T و ماکروفاژ احتمال دارد که رونویسی از ژن ویروس را افزایش می‌دهد. LTRها دارای توالی‌های پیام‌دهنده پـلی‌آدنیلاسیون تـوالی راه‌انـدز TATA box و جایگاه‌های ویژه‌ای برای اتصال به دو عامل رونـــویسی ســـلول مـــیزبان بـــا نـام‌های NF-κB و SP1 می‌باشند. آغاز رونویسی ژن HIV در سلول‌های T، همراه با فـعال‌شدن فـیزیولوژیک ایـن سـلول‌ها در اثـر تـحریک آنـتی‌ژنی یـا سـایتوکاین‌ها مـی‌باشد. بـرای نـمونه، فـعال کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T نظیر فیتوهماگلوتینین[4] و سـایتوکاین‌هایی مـانند IL-2، عـامل نکـروزدهنده تـومور (TNF) و لنفوتوکسین، بروز ژن HIV را در سلول‌های T آلوده و IL-1، IL-3، IL-6، TNF، لنفوتوکسین، IFN-γ و عامل محرک ررده گرانولوسیت ـ ماکـروفاژ (GM-CSF)، بـــروز ژن HIV و هـــمانندسازی آن را در مـــنوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوده تحریک می‌کنند. تحریک بروز ژن HIV با تحریک از طـریق TCR و سـایتوکاین‌ها، شـاید در اثـر فعال‌شدن NF-κB و اتصال آن به LTRها باشد. این پدیده در بیماری‌زایی بیماری ایدز مهم است، زیرا پاسخ طبیعی به یک سلول آلوده شده با یک میکروب نـهفته مـمکن است راهی باشد کـه بـا آن نـهفتگی HIV پـایان یـافته و تـولید ویروس شروع شود. عفونت‌های متعددی که بیماران مبتلا به ایدز دچار آن می‌شوند، سـبب تـحریک تکـثیر HIV و آلودگی سلول‌های جدید خواهد شد.

پـروتئین Tat بـرای بـروز ژن‌هـای HIV لازم است و تـولید رونـوشت‌های کـامل mRNA ویـروس را افـزایش می‌دهد. حتی زمانی که پیام‌ها و علائم فراوانی برای شروع رونویسی از پـیش‌ویروس وجـود دارد، فـقط مـقدار کـمی مولکول‌های mRNA ویروسی ساخته می‌شود. دلیل ایـن امر آن است که رونویسی از ژن‌های HIV با RNA پلی‌مراز پستانداران کارآمد نیست و مجموعه پلیمراز قـبل از آن کـه mRNA را کامل کند، فعالیت آن متوقف می‌شود. پروتئین Tat به RNA پلیمراز وابسته به DNA این اجازه را می‌دهد که به اندازه کافی به مولکول‌های DNA ویـروس مـتصل باقی بماند تا رونـویسی کـامل شـود و بـنابرایـن mRNA ویروسی کارآمدی ایجاد شود.

1. Reverse transcriptase
2. Provirus
3. Long terminal repeats
4. Phytohemagglutinin

ساخت ذرات ویروسی بالغ و عفونت‌زا پس از تولید رونوشت‌های RNA کامل ویروسی و تولید پروتئین‌ها از ژن‌های ویروسی، صورت می‌گیرد.

مولکول‌های mRNA که پروتئین‌های HIV را رمز می‌کنند، همگی از رونوشت منفردی که ژنوم کامل ویروس را در بر می‌گیرد و دچار پیرایش متناوب می‌شود، منشأ می‌گیرند. بروز ژن HIV، دو مرحله زودرس و دیررس دارد. در مرحله زودرس ژن‌های تنظیمی، در مرحله دیررس، ژن‌های ساختاری بروز می‌یابند. سپس ژنوم کامل ویروس با اندازه کامل بسته‌بندی می‌شود. پروتئین‌های Tat ،Rev و Nef فرآورده‌های ژن‌های زودرس هستند که از مولکول‌های mRNA به‌هم پیوسته رمز می‌شوند و بلافاصله پس از آن که سلول آلوده شد، از هسته خارج می‌شوند و در سیتوپلاسم به پروتئین‌های مرحله زودرس ترجمه می‌شوند. ژن‌های مرحله دیررس، env ،gag و pol هستند که اجزای ساختاری ویروس را رمز می‌کنند و فرآورده ترجمه مولکول‌های mRNA جدا از هم یا پیوسته می‌باشند. پروتئین Rev، تغییر وضعیت از مرحله زودرس بروز ژن به مرحله دیررس را با انتقال ژن‌های ناقص مرحله دیررس به بیرون هسته تسهیل می‌کند. فرآورده ژن pol پروتئین پیش‌سازی است که در مراحل متوالی شکسته می‌شود و آنزیم رونویسی معکوس (RT)، پروتئاز، ریبونوکلئاز و اینتگراز را ایجاد می‌کند. هم‌چنان‌که پیش‌تر بیان شد، آنزیم‌های رونویسی معکوس و اینتگراز برای تولید رونوشت DNA از ژنوم RNA ویروسی و ادغام آن در نقش پیش‌ویروس در ژنوم میزبان ضروری می‌باشند. ژن gag پروتئین ۵۵ کیلودالتونی را تولید می‌کند. این پروتئین با اثر پروتئاز ویروسی که ژن pol آن را رمزدهی می‌کند به پلی‌پپتیدهای p17، p15 شکسته می‌شود. این پلی‌پپتید پروتئین‌های مرکزی هستند که وجود آن‌ها برای هم‌آوری مناسب ذرات آلوده‌کننده ویروسی لازم می‌باشند. فرآورده اولیه ژن env، گیلکوپروتئینی ۱۶۰ کیلودالتونی (gp160) است که با اثر پروتئازهای سلولی در درون شبکه اندوپلاسمی به دو پروتئین gp120 و gp41 که برای اتصال HIV به سلول‌ها ضروری هستند و پیش‌تر مورد بحث قرار گرفتند، شکسته می‌شود. درمان‌های دارویی امروزی ضدویروسی HIV، بیش‌تر به مهار تولید آنزیم رونویسی معکوس، پروتئاز و اینتگراز ویروسی متمرکز شده است.

پس از رونویسی از ژن‌های گوناگون، پروتئین‌های دیررس در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند. تولید ذرات ویروسی عفونت‌زا با بسته‌بندی RNA ژنوم ویروسی، که رونوشتی کامل از ژنوم پروویروس بوده، در درون مجموعه نوکلئوپروتئینی که شامل پروتئین‌های مرکزی gag و آنزیم‌های تولیدشده از ژن pol می‌باشد و برای چرخه‌های بعدی ورود ویروس مورد نیاز می‌باشد، صورت می‌گیرد. این مجموعه نوکلئوپروتئینی سپس درون پوششی از غشای سلول محصور می‌شود و به روش جوانه‌زدن از غشای پلاسمایی به محیط بیرون آزاد می‌گردد. میزان تولید ویروس می‌تواند به حدی افزایش یابد که منجر به تخریب سلول گردد (در ادامه شرح داده خواهد شد).

عوامل محدودکننده میزان، عفونت ویروسی را مهار می‌کنند و بسیاری از پروتئین‌های ویروسی برای مقابله با این عوامل محدودکننده، تکامل یافته‌اند. عاملی از میزبان که از رهاشدن ویروس از بعضی از سلول‌های جلوگیری می‌نماید. پروتئینی با نام تترین[1] می‌باشد. تترین از افزایش شدت آلودگی برخی از ویروس‌ها مانند HIV جلوگیری کرده و روند جوانه‌زدن ویروس را با ویژگی آنتاگونیستی که برای پروتئینی از HIV به نام Vpu دارد، مهار می‌نماید. سلول‌های میزبان عوامل محدودکننده خاصی را با ذرات ویروسی ادغام می‌کنند. یکی از این موارد پروتئین‌های APOBEC3 (آنزیم کاتالیتیک شبه پلی‌پپتیدی ۳ ویرایشگر mRNA آپولیپوپروتئین) می‌باشند. این پروتئین‌های میزبان سیتیدین دِآمینازهایی هستند که با همانندسازی ویروس در درون سلول‌های آلوده تداخل ایجاد می‌کنند. پروتئین vif مربوط به HIV کمک می‌کنند تا پروتئین‌های APOBEC3 هدف یوبیکوئیتینه شدن و تجربه پروتئازی قرار گیرند و بنابراین همانندسازی ویروس را تقویت می‌کند. عامل محدودکننده دیگری که در سلول‌های آلوده میزبان وجود دارند، TRIM5α از خانواده موتیف سه جزئی (TRIM) است، که لیگازهای E3 یوبیکوئیتین می‌باشند. TRIM5α با پروتئین‌های کپسید ویروس برهم‌کنش داده و مانع از شکل‌گیری پوشش (uncoating) ویروس پیش بالغ شده و

1. Tetherin

باعث تجزیه پروتئازی مجموعه رونویسی ویروس می‌شود. هم‌چنین نقل و انتقال هسته‌ای مجموعه‌های ویروسی را پیش از وارد شدن به ژنوم (pre-integration)، متوقف می‌سازد.

بیماری‌زایی عفونت HIV و ایدز

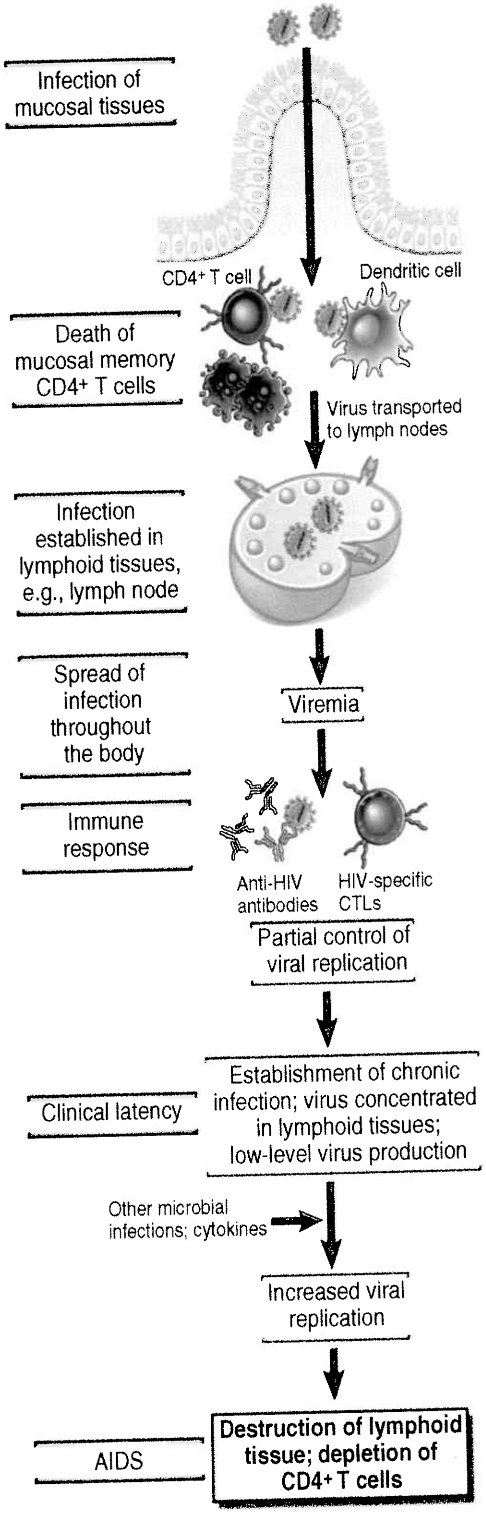
بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود، تا حدودی با پاسخ‌های ایمنی تطبیقی کنترل می‌شود و سپس به عفونت مزمن و پیش‌رونده در بافت‌های لنفوئید محیطی پیشرفت می‌نماد (شکل ۷-۲۱). ویروس به‌طور معمول از طریق پوشش‌های مخاطی وارد می‌شود. وقایع بعدی در عفونت را می‌توان به چند مرحله تقسیم نمود.

مشخصه عفونت حاد (اولیه) آلودگی سلول‌های T $CD4^+$ خاطره در بافت‌های لنفوئید مخاطی و مرگ بسیاری از سلول‌های آلوده می‌باشد. به دلیل آن که بافت‌های مخاطی بزرگ‌ترین مخازن سلول‌های T در بدن هستند و جایگاه اصلی برای اقامت سلول‌های T خاطره نیز می‌باشند. بنابراین از دست دادن سلول‌ها در این ناحیه بازتابی از کاهش شدید لنفوسیت‌ها است. در حقیقت، در مدت ۲ هفته پس از عفونت، بخش عمده‌ای از سلول‌های T $CD4^+$ منتقل می‌کنند. طی چند روز پس از نخستین برخورد با HIV، همانندسازی ویروس در گره‌های لنفاوی قابل تشخیص می‌باشد. این تکثیر منجر به حضور ویروس در خون (ویرمی) به تعداد فراوان می‌شود. زمانی که ذرات ویروس HIV به مقدار فراوان در خون بیمار وجود دارند. سندرم حاد HIV ایجاد می‌شود که انواعی از علائم و نشانه‌های غیراختصاصی که در بسیاری از بیماری‌های ویروسی دیگر دیده می‌شود، بروز می‌کنند (در ادامه بیان شده است). ویرمی باعث انتشار ویروس در سرتاسر بدن و آلودگی سلول‌های T کمکی، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در بافت‌های لنفوئید محیطی می‌شود با انتشار عفونت HIV، پاسخ‌های سیستم ایمنی تطبیقی که شامل ایمنی هومورال و سلولی می‌باشند، متوجه آنتی‌ژن‌های ویروسی خواهند شد که در ادامه در مورد آن‌ها بحث خواهد شد. این پاسخ‌های ایمنی قادرند به‌طور جزئی عفونت و تکثیر ویروس را کنترل نمایند، ولی این امر فقط باعث کاهش ویرمی خواهد شد، در حالی که هم‌چنان تا ۱۲ هفته پس از نخستین مواجهه با ویروس، مقداری از ویروس در خون قابل مشاهده خواهد بود.

پس از عفونت حاد، مرحله مزمن بیماری با رونویسی پیوسته از HIV در لنفاوی و طحال و تخریب سلولی ادامه می‌یابد (بازگشت به شکل ۷-۲۱). طی این دوره بیماری، سیستم ایمنی صلاحیت برخورد و مقابله با بارزترین نقایص در ایمنی سلولی دیده می‌شود و این نقایص را می‌توان به چندین سازوکار مانند آثار مستقیم سایتوپاتیک (آسیب به کارکرد صحیح سلول) و غیرمستقیم ویروس نسبت داد. عفونت‌های حاصل از میکروب‌های فرصت‌طلب را خواهد داشت و علائم بالینی حاصل از عفونت HIV یا بروز نمی‌کند و یا در حد بسیار اندک ظاهر می‌شوند. بنابراین این مرحله از بیماری HIV از نظر بالینی دوره نهفتگی نامیده می‌شود. در مرحله نهفتگی اگرچه قسمت عمده‌ای از سلول‌های T $CD4^+$ خون محیطی فاقد ویروس هستند ولی تخریب سلول‌های T $CD4^+$ در بافت‌های لنفوئید به‌طور ثابت در مرحله نهفتگی ادامه می‌یابد (شکل ۸-۲۱). بیش از ۹۰ درصد از سلول‌های T بدن یعنی حدود 10^{12} سلول T، به‌طور طبیعی در بافت‌های لنفوئید مستقر هستند و برآورد می‌شود که HIV روزانه بیش از ۱ الی 2×10^9 سلول T $CD4^+$ را تخریب نماید. همگام با تخریب سلولی، بدن به سرعت به تولید سلول‌های T $CD4^+$ جدید ادامه می‌دهد، در نتیجه به‌طور تقریبی سلول‌های T $CD4^+$ در گردش به همان سرعتی که تخریب می‌شوند، جایگزین می‌گردند. در این مرحله، احتمال دارد تا ۱۰ درصد از سلول‌های T $CD4^+$ در گردش خون در هر زمان کم‌تر از ۰/۱ درصد کل سلول‌های T $CD4^+$ در هر فرد می‌باشد. سرانجام در طی سال‌ها، چرخه پیوسته عفونت ویروس، مرگ سلول‌های T و عفونت جدید منجر به کاهش یکنواخت تعداد سلول‌های T $CD4^+$ در بافت‌های لنفوئید و گردش خون می‌شود.

سازوکارهای نقص ایمنی ناشی از HIV

عفونت HIV در نهایت منجر به اختلال کارکرد هر دو سیستم ایمنی تطبیقی و ذاتی می‌شود. بارزترین نقایص در ایمنی سلولی دیده می‌شود و این نقایص را می‌توان به

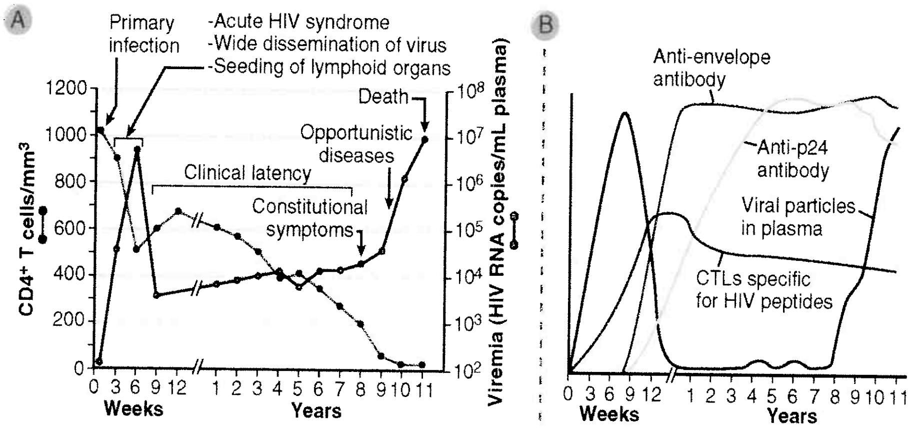


شکل ۷-۲۱. پیشرفت عفونت HIV. پیشرفت عفونت HIV در ارتباط با انتشار ویروساز جایگاه اولیه عفونت به بافت‌های لنفوئید سراسر بدن می‌باشد. پاسخ‌های میزبان به‌طور موقت عفونت حاد را کنترل می‌کنند اما نمی‌توانند از ایجاد عفونت مزمن سلول‌ها در بافت‌های لنفوئید جلوگیری کنند. محرک‌های سایتوکاینی القاشده با دیگر میکروب‌ها سبب افزایش تولید HIV و پیشرفت عفونت به‌سوی ایدز می‌شوند.

چندین سازوکار مانند آثار مستقیم سایتوپاتیک (آسیب به کارکرد صحیح سلول) و غیرمستقیم ویروس نسبت داد.

کاهش سلول‌های $CD4^+$ T در بیماران آلوده به HIV بیش‌تر به‌علت آثار مستقیم ویروس بر این سلول‌ها می‌باشد. مرگ سلول‌های $CD4^+$ T با تولید ویروس در سلول‌های آلوده مرتبط بوده و عامل اصلی کاهش تعداد این سلول‌ها به‌خصوص در مرحله اولیه (حاد) عفونت می‌باشد. HIV آثار مستقیم سمی متعددی بر روی سلول‌های $CD4^+$ آلوده دارد.

- مرحله تولید ویروس که با بروز gp41 در غشای پلاسمایی و جوانه‌زدن ذرات ویروسی همراه می‌باشد، منجر به افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی و نفوذ مقادیر مرگ‌آور کلسیم به درون سلول با تخریب اسمزی سلول در اثر نفوذ آب می‌شود.
- تولید ویروس می‌تواند با سنتز پروتئین در درون سلول تداخل ایجاد نموده و بدین‌ترتیب منجر به مرگ سلول شود.
- عفونت غیر سایتوپاتیک (ساقط‌کننده) HIV، مسیر جسم التهابی (اینفلمازوم) را فعال می‌کند و به شکلی به مرگ سلولی به نام پیروپتوز منجر می‌گردد. در طی این فرآیند، سایتوکاین‌های التهابل و محتوای سلولی به بیرون ریخته می‌شود که به فراخوانی سلول‌های جدید و افزایش تعداد سلول‌هایی که می‌توانند آلوده شوند، می‌انجامد. این شکل از مرگ سلولی نه تنها در مرگ سلول‌های آلوده، بلکه در پخش شدن عفونت نیز ممکن است نقش مهمی را بازی کند.
- اتصال غشاهای پلاسمایی سلول‌های T آلوده به HIV با سلول‌های $CD4^+$ T غیرآلوده و سالم از طریق



شکل ۸-۲۱. سیر بالینی بیماری HIV. A. ویرمی پلاسمایی، شمارش سلول $CD4^+$ T خون محیطی و مراحل بالینی بیماری حدود ۱۲ هفته پس از مرور عفونت ویروس موجود در خون (ویرمی پلاسمایی) به سطح بسیار اندکی می‌رسد [فقط با روش حساس رونویسی معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR-RT) قابل ردیابی است] و برای سال‌ها ادامه می‌یابد. با این وجود، در طی دوره نهفتگی بالینی تعداد سلول $CD4^+$ T به‌طور یکنواخت کاهش می‌یابد. دلیل این امر همانندسازی فعال ویروس و آلودگی سلول T در گره‌های لنفاوی است. زمانی که تعداد سلول‌های $CD4^+$ T به کم‌تر از سطح خطر (حدود ۲۰۰ سلول در میلی‌مترمکعب) برسد. احتمال بروز عفونت و عوارض بالینی سندرم اکتسابی ایمنی افزایش می‌یابد. **B.** پاسخ ایمنی به عفونت HIV پاسخ لنفوسیت T سلول‌کش به HIV، ۲ تا ۳ هفته پس از شروع عفونت قابل تشخیص است و ۹ تا ۱۲ هفته بعد به حداکثر می‌رسد. در عرض این مدت تکثیر و گسترش سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی ویروس صورت می‌گیرد و در هفته دوازدهم تا ۱۰ درصد CTLهای بیماران اختصاصی HIV می‌باشند. ویروس HIV در حدود هفته ۱۲ به حداکثر خود می‌رسد.

برهم‌کنش مولکول‌های CD4 و gp120 سبب تشکیل سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای یا سین‌سیشیا[1] می‌شود. فرآیند تشکیل این سلول‌های غول‌آسا هم برای سلول‌های T آلوده به HIV و هم سلول‌های $CD4^+$ T سالمی که به سلول‌های آلوده متصل شده‌اند، کشنده است. این پدیده در شرایط in vitro به‌طور مکرر مشاهده شده است، ولی در بافت‌های مبتلا به ایدز به‌ندرت دیده می‌شود.

افزون بر مرگ سلول‌های $CD4^+$ T آلوده با ویروس سازوکارهای دیگر نیز برای کاهش و از دست رفتن کارکرد این سلول‌ها در افراد آلوده به HIV پیشنهاد شده است. یک سازوکار فعال‌شدن مزمن سلول‌های غیرآلوده با عفونت‌های شایع در بیماران مبتلا HIV و هم‌چنین تولید سایتوکاین‌ها در پاسخ به این عفونت‌ها می‌باشد. فعال‌شدن مزمن سلول‌های T احتمال دارد آن‌ها را مستعد آپوپتوزشدن نماید. تاکنون مسیر مولکولی درگیر در این نوع مرگ در اثر فعال‌شدن مشخص نشده است. مرگ لنفوسیت‌های فعال‌شده در اثر آپوپتوز احتمال دارد به دلیل مشاهداتی می‌باشد که نشان می‌دادند کاهش سلول‌های T به مقدار قابل توجهی شمار سلول‌های آلوده به HIV را افزایش می‌دهد. لنفوسیت‌های T سلول‌کش اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز وجود دارد که می‌توانند سلول‌های $CD4^+$ T آلوده را از بین ببرند. افزون بر این، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوشش HIV ممکن است به سلول‌های $CD4^+$ T آلوده به HIV متصل شوند و آن‌ها را به اهدافی برای سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) تبدیل نمایند. اتصال gp120 به مولکول‌های CD4 را بر سطح سلول متوقف می‌کند. این امر باعث ناتوانی سلول‌ها برای

1. Syncytia

پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی می‌شود هم‌چنین پیشنهاد شده است که سلول‌های $CD4^+$ T در تیموس این‌گونه افراد آلوده، ناقص است. اهمیت نسبی این سازوکارهای غیرمستقیم در کاهش شدید سلول $CD4^+$ T در بیماران آلوده به HIV نامشخص و بحث‌برانگیز می‌باشد.

نقایص کارکردی در سیستم ایمنی افراد آلوده به HIV، نقص ایمنی ناشی از کاهش شدید سلول‌های T $CD4^+$ را تشدید می‌نماید. این نقایص کارکردی شامل کاهش پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی هومورال ضعیف حتی در مواقعی که سطوح کل ایمونوگلوبولین افزایش یافته است، می‌باشند. ممکن است این نقایص، همگی ناشی از آثار مستقیم عفونت HIV بر سلول‌های $CD4^+$ T باشند. از این جمله می‌توان به آثار مولکول‌های gp120 محلول که از سلول‌های آلوده آزاد می‌شوند و قادرند به سلول‌های سالم متصل شوند، اشاره نمود. برای نمونه، از آن‌جایی که مولکول‌های CD4 متصل به gp120 قابلیت برهم‌کنش با مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را از دست می‌دهند، شاید هیچ نوع پاسخ سلولی از نوع سلول T به این آنتی‌ژن‌های محلول برانگیخته نشود. راه دیگر آن که ممکن است gp120 به‌دنبال اتصال به مولکول‌های CD4، پیام‌هایی به سلول T کمکی تحویل دهد که موجب فروتنظیمی کارکرد آن‌ها می‌گردد. سلول‌های T آلوده به HIV نمی‌توانند سیناپس‌های محکمی با APCها شکل دهند و بدین ترتیب این امر با فعال‌شدن سلول T تداخل می‌نماید. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به HIV تعداد سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ $CD25^+$ افزایش می‌یابند، اما تاکنون مشخص نشده این حالت همیشگی است و یا در واقع این سلول‌ها در ایجاد نقص ایمنی نقش دارند.

پروتئین Tat نیز ممکن است در بیماری‌زایی نقص ایمنی ناشی از HIV نقش داشته باشد. Tat قادر است در سلول‌های T با انواعی از پروتئین‌های تنظیم‌کننده برهم‌کنش دهد که این امر با فعالیت سلول‌های T مانند ساخت سایتوکاین‌ها تداخل می‌نماید. جالب توجه است که پروتئین Tat نه تنها به هسته سلول‌های T آلوده وارد می‌شود، بلکه قادر است از طریق غشای پلاسمایی به سلول‌های مجاور نیز نفوذ کند. در نتیجه در فعالیت سلول‌های T غیرآلوده و سالم با اثر بر سلول مجاور (پاراکرین) اختلال ایجاد می‌کند.

ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های دندریتیک فولیکولی نقش مهمی در عفونت HIV و پیشرفت و تشدید نقص ایمنی دارند.

- ماکروفاژها در مقایسه با لنفوسیت‌های T کمکی، مولکول‌های CD4 کم‌تری را بروز می‌دهند، ولی این سلول‌ها نیز گیرنده‌های کموکاینی نظیر CCR5 را بارز می‌کنند که برای آلودگی با HIV مستعد می‌باشند. با وجود این ماکروفاژها به آثار تخریبی ویروس HIV مقاوم می‌باشند. هم‌چنین ماکروفاژها شاید به شیوه‌ای مستقل از مسیر gp120/gp41 برای نمونه با بلع سایر سلول‌های آلوده یا اندوسیتوز ویریون‌های پوشیده از آنتی‌بادی با میانجی‌گری گیرنده Fc آلوده شوند. از آن‌جا که به‌طور معمول ماکروفاژهای آلوده‌شده با ویروس HIV کشته نمی‌شوند، بنابراین در نقش مخزن ویروس در بدن عمل می‌کنند. در حقیقت در اکثر بافت‌های بیماران مبتلا به ایدز نظیر مغز و ریه‌ها میزان ویروس‌های HIV مرتبط با ماکروفاژ بسیار بیش‌تر از ویروس‌های مرتبط با سلول T می‌باشد. احتمال دارد ماکروفاژهای آلوده به HIV توانایی عرضه آنتی‌ژن و ترشح سایتوکاین را نداشته باشند.
- HIV سلول‌های دندریتیک را نیز آلوده می‌کند، البته همانند ماکروفاژها، HIV اثر آسیب‌زایی مستقیم بر سلول‌های دندریتیک ندارد ولی این سلول‌ها طی فرآیند عرضه آنتی‌ژن، با سلول‌های T طبیعی تماس نزدیک برقرار می‌کنند. گمان می‌رود که سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T طبیعی را طی این تماس آلوده می‌کنند و احتمال دارد این امر مسیر مهمی برای آسیب سلول T باشد.
- سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) واقع در مراکز زایای گره‌های لنفاوی و طحال، مقادیر فراوانی HIV را در سطح خود به‌دام می‌اندازند. این عمل تا حدی ناشی از اتصال ویروس‌های پوشیده‌شده از آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc سطح سلول دندریتیک می‌باشد. اگرچه سلول‌های دندریتیک فولیکولی آلودگی قابل توجهی

پیدا نمی‌کنند، با وجود این، احتمال دارد که حداقل از دو راه در ایجاد کمبود ایمنی همراه با HIV مشارکت داشته باشند. نخست آن‌که سطح سلول‌های فولیکولی همانند مخزنی مهم برای ویروس HIV عمل می‌کنند که قادرند ماکروفاژها و سلول‌های $CD4^+$ T موجود در گره‌های لنفاوی را آلوده نمایند؛ دوم آن که فعالیت طبیعی سلول‌های دندریتیک فولیکولی برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی مختل می‌شود و حتی احتمال دارد که این سلول‌ها به‌تدریج با اثر آسیب‌زایی ویروس از بین بروند. اگرچه سازوکارهای مرگ سلول‌های فولیکولی با HIV تاکنون ناشناخته مانده است، اما نتیجه قطعی از دست رفتن ساختار شبکه‌ای سلول‌های دندریتیک فولیکولی در گره‌های لنفاوی و طحال می‌باشد که ساختمان سیستم لنفوئید محیطی را به‌طور چشمگیری از هم فرو می‌پاشد.

مخازن HIV و بازسازی ویروس

ویروس‌های موجود در خون بیماران به‌طور عمده از سلول‌های $CD4^+$ T آلوده با عمر کوتاه تولید می‌شوند هر چند که مقدار اندکی نیز از دیگر سلول‌های آلوده تولید می‌گردند. سه مرحله از کاهش ویرمی پلاسمایی را می‌توان در بیماران تحت درمان با داروهای ضدویروسی مشاهده کرد و یا با الگوهای ریاضی نیز پیش‌بینی نمود. از این منحنی‌های کاهش برای توزیع HIV در مخازن سلولی متفاوت استفاده می‌شود. عقیده بر این است که بیش از ۹۰ درصد از ویروس‌های موجود در پلاسما از سلول‌های با عمر کوتاه (نیمه‌عمر حدود یک روز) تولید می‌شوند؛ سلول‌های مزبور به احتمال زیاد سلول‌های CD_4^+ T فعال‌شده بوده که مخازن و منابع اصلی ویروس در بیماران آلوده می‌باشند. حدود ۵ درصد ویروس‌های پلاسما از ماکروفاژها که بازسازی آهسته‌تری (نیمه‌عمر در حدود ۲ هفته) دارند، تولید می‌شوند. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد که بخش کوچکی از ویروس‌ها، شاید در حدود ۱ درصد، به‌طور نهفته در سلول‌های T خاطره آلوده وجود دارند. به‌دلیل نیمه‌عمر طولانی سلول‌های خاطره، دهها سال زمان نیاز است تا این مخازن ویروس، حتی اگر همه چرخه‌های جدید عفونت متوقف شود از بدن حذف گردند.

ویژگی‌های بالینی بیماری HIV

اطلاعات وسیعی در مورد اپیدمیولوژی و سیر بالینی عفونت HIV گردآوری شده است. همگام با پیشرفت در درمان دارویی ضد رتروویروسی، بسیاری از تظاهرات بالینی تغییر یافتند. در ادامه ویژگی‌های "کلاسیک" عفونت HIV توصیف شده و در زمان مناسب به این تغییرات اشاره می‌گردد.

نحوه انتقال HIV و اپیدمیولوژی ایدز

HIV از سه راه اصلی از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود:

- ***تماس جنسی شایع‌ترین راه انتقال،*** هم بین زوج زن و مرد (شایع‌ترین راه انتقال در آفریقا و آسیا) و هم در همجنس‌بازان مرد می‌باشد. در کشورهای آفریقایی تحت صحرا[1]، جایی که عفونت HIV بیش‌ترین شیوع را در دنیا دارد (حدود ۱۰ هزار مورد عفونت جدید در روز). نیمی از افراد آلوده زنان می‌باشند.
- ***انتقال HIV از مادر به فرزند،*** بیش‌ترین موارد ایدز را اطفال تشکیل می‌دهند. در چنین مواردی، آلودگی بیش‌تر در رحم یا در حین زایمان اتفاق می‌افتد. اگرچه انتقال از شیر پستان نیز امکان‌پذیر است.
- ***تلقیح خون آلوده یا فرآورده‌های خونی آلوده،*** از دیگر راه‌های شایع انتقال HIV می‌باشد. استفاده مشترک از سرسوزن‌های داخل وریدی از دیگر راه‌های انتقال است که بیش‌تر در معتادان تزریقی دیده می‌شود. با معرفی آزمایش‌های غربالگری رایج، امروزه تزریق خون یا فرآورده‌های آن در مراکز درمانی بخش بسیار کوچکی از عفونت‌های HIV را شامل می‌شود.

سیر بالینی عفونت HIV

سیر بالینی بیماران HIV را می‌توان با اندازه‌گیری مقدار ویروس در پلاسمای بیمار و هم‌چنین شمارش سلول $CD4^+$ T خون محیطی، پیگیری نمود (بازگشت به شکل ۸-۲۱).

---

1. Sub-Sahraran Africa

- **مرحله حاد بیماری**، که سندرم HIV حاد، نیز نامیده می‌شود، دوره‌ای از ویرمی است که مشخصه آن علائم غیراختصاصی عفونت می‌باشد. این مرحله در ۵۰ تا ۷۰ درصد بالغین آلوده به‌طور معمول ۳ تا ۶ هفته پس از عفونت، ایجاد می‌شود. در مرحله حاد بیماری، افزایشی ناگهانی در مقدار ویروس در پلاسما مشاهده می‌شود، هر چند که تعداد سلول‌های CD_4^+ T خون محیطی اغلب به حد طبیعی باز می‌گردد. با این وجود، در بسیاری از بیماران، عفونت پنهان است و علائمی نیز وجود ندارد.
- **مرحله مزمن نهفتگی بالینی** ممکن است برای سال‌ها به‌طول انجامد. در طی این مدت، ویروس در بافت‌های لنفوئید قرار دارد و کمبود سلول‌های T $CD4^+$ با سلول‌های پیش‌تاز جبران می‌شود. بیماران بدون علائم بوده یا از عفونتی خفیف رنج می‌برند. ۲ تا ۶ ماه پس از عفونت، غلظت ویروس موجود در پلاسما در سطحی مشخص، که در بیماران متفاوت است، پایدار می‌شود. سطح غلظت ویروس در پلاسما و تعداد سلول‌های $CD4^+$ T خون محیطی از نظر بالینی برای پیش‌بینی پیشرفت بیماری مفید می‌باشند. همگام با پیشرفت بیماری، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های دیگر می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی به دیگر عفونت‌ها احتمال دارد موجب تحریک تولید HIV و تسریع روند تخریب بافت‌های لنفوئید گردد. همچنان که پیش‌تر بیان شد، رونویسی از ژن‌های HIV می‌تواند در اثر محرک‌های فعال‌کننده سلول‌های T نظیر آنتی‌ژن‌ها و انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها، فعال شود. سایتوکاین‌هایی مانند TNF، که در سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به عفونت‌های میکروبی تولید می‌شود، به‌طور خاصی بر روند تقویت تولید HIV کارآمد می‌باشد. بنابراین، هم‌چنان که سیستم ایمنی برای ریشه‌کنی میکروب‌های دیگر تلاش می‌کند، شرایط را برای تخریب خود با HIV فراهم می‌نماید.
- ***بیماری HIV، تا مرحله نهایی خود که در این هنگام به‌طور تقریبی و غیرقابل تغییری مرحله کشنده بیماری آغاز می‌شود، پیشرفت می‌کند. این مرحله را ایدز (AIDS) نامند. در این مرحله تعداد سلول‌های $CD4^+$ T خون محیطی به زیر ۲۰۰ سلول در میلی‌مترمکعب افت می‌کند.*** ویرمی HIV ممکن است به‌طور قابل‌توجهی به دلیل همانندسازی ویروس در دیگر مخازن ویروس که تحت کنترل نمی‌باشند، افزایش یابد. بیمارانی که به مرحله ایدز می‌رسند، دچار عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، کاشکسی (سندرم تحلیل و لاغری HIV). نارسایی کلیه (نفروپاتی HIV)، و دژنراسیون سیستم اعصاب مرکزی (انسفالوپاتی ایدز) می‌شوند (جدول ۷-۲۱). از آن‌جا که سلول‌های $CD4^+$ T کمکی، هم در پاسخ‌های ایمنی هومورال و هم سلولی به میکروب های مختلف لازم هستند، کاهش این لنفوسیت‌ها علت اصلی مستعدشدن بیماران ایدزی به عفونت‌های گوناگون می‌باشد. گذشته از این، بسیاری از تومورهایی که در بیماران مبتلا به ایدز بروز می‌کنند علت ویروسی دارند و شیوع آن‌ها در زمینه ایدز نشان‌گر ناتوانی بیمار آلوده به HIV در ایجاد پاسخ‌های ایمنی کارآمد بر ضد ویروس‌های انکوژن می‌باشد. کاشکسی اغلب در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن مشاهده می‌شود و عامل آن شاید آثار سایتوکاینهای التهابی (مانند TNF) بر اشتها و متابولیسم باشد. آسیب سیستم اعصاب مرکزی در ایدز ممکن است ناشی از آسیب‌زایی ویروس در سلول‌های عصبی باشد و یا پروتئین‌های ریزش‌یافته ویروسی نظیر gp120 و Tat و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی که سلول‌های میکروگلیال آلوده تولید می‌کنند، ایجاد گردد. بسیاری از این پیامدهای ویرانگر عفونت HIV، شامل عفونت‌های فرصت‌طلب و تومورها، با کاربرد درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال، کاهش چشمگیری داشته است.

اگرچه این خلاصه سیر بالینی برای بیش‌تر موارد صحیح می‌باشد، میزان پیرفت بیماری بسیار متغیر است و بیماری در بعضی از افراد برای مدت طولانی پیشرفتی ندارد. عوامل و ارتباطات ایمونولوژیک کارآمد در تنوع در پیشرفت بیماری مشخص نیست. هم‌چنین درمان اخیر ضد رتروویروسی موجب تغییر دوره و کاهش قابل توجه شیوع

جدول ۷-۲۱ ویژگی‌های بالینی عفونت HIV	
مرحله بالینی	ویژگی بالینی
بیماری HIV حاد	تب، سردرد، گلودرد همراه با فارنژیت، لنفادنوپاتی ژنرالیزه منتشر و راش‌های پوستی
دوره نهفتگی بالینی	کاهش تعداد سلول‌های $CD4^+$ T در خون
ایدز	عفونت‌های فرصت‌طلب تک‌یاخته‌ای (توکسوپلاسما، کریپتوسپوریدیوم) باکتریایی (مایکوباکتریوم آویوم، نوکاردیا، سالمونلا) قارچی (کاندیدا، کریپتوکوکوس نئوفرمنس، کوکسیدوئیدس ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم و پنوموسیستیس) ویروسی (سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، آبله‌مرغان [واریسلا - زوستر]) تومورها لنفوما (شامل لنفومای سلول B مرتبط به EBV) سارکوم کاپوسی کارسینوم دهانه رحم انسفالوپاتی سندرم کاهش وزن

عفونت‌های شدید فرصت‌طلب (نظیر پنوموسیستیس) و تومورها (مانند سارکوم کاپوسی[1]) گردیده است.

پاسخ‌های ایمنی به HIV

پس از ایجاد عفونت، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی اختصاص HIV بروز می‌یابند ولی اثر محافظتی محدودی دارند. در حقیقت پاسخ اولیه به عفونت HIV از بسیاری جهات شبیه پاسخ‌های ایمنی در مقابل دیگر ویروس‌ها می‌باشد و به خوبی بیش‌تر ویروس‌های موجود در خون و سلول T را پاک‌سازی می‌کند. با وجود این، واضح است که پاسخ‌های ایمنی در ریشه‌کنی همه ویروس‌ها با شکست روبه‌رو می‌شود و در نهایت، ویروس بر سیستم ایمنی چیره می‌شود. با وجود آن که پاسخ‌های ایمنی میزبان بر ضد ویروس HIV اغلب از کارآیی مطلوب برخوردار نیستند، اما شناخت ویژگی‌های این پاسخ‌ها از سه نظر حایز اهمیت می‌باشد. نخست آن‌که، احتمال دارد این پاسخ‌های ایمنی برای میزبان زیان‌آور باشند. برای نمونه شاید ویروس اپسونیزه شده از طریق اندوسیتوز با میانجی‌گری گیرنده Fc به درون سلول‌های سالم و غیرآلوده منتقل شود و یا این که سلول‌های T $CD4^+$ بارزکننده آنتی‌ژن‌های ویروسی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ ریشه‌کن شوند. دوم، این‌که، آنتی‌بادی‌های ضد HIV، شاخص‌های تشخیصی مهمی برای آلودگی HIV محسوب می‌شوند و به‌طور گسترده در آزمایش‌های غربالگری کاربرد دارند. سوم، آنکه، طراحی واکسن‌های کارآمد برای ایمن‌سازی بر ضد HIV به شناخت انواع پاسخ‌های ایمنی که شاید محافظت‌کننده باشند، نیازمند است (ارتباط با محافظت).

بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی بر ضد HIV شناخته شده‌اند. این پاسخ‌ها عبارتند از: پپتیدهای ضدمیکروبی (دفنسین‌ها)، سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک (به‌ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تولیدکننده اینترفرون‌ها نوع I) و سیستم کمپلمان. نقش این‌گونه پاسخ‌ها در جدال با عفونت اثبات نشده است.

پاسخ ایمنی تطبیقی اولیه به عفونت HIV، با افزایش فراوان لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ اختصاصی برای پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های HIV مشخص می‌شود. در مراحل اولیه عفونت HIV ۱۰ درصد یا بیش‌تر از سلول‌های $CD8^+$ T در گردش، برای عفونت HIV اختصاصی هستند. در مرحله اولیه بیماری:

1. Kaposi's sarcoma

CTLها عفونت را کنترل می‌کنند (بازگشت به شکل ۸-۲۱)، اما سرانجام این نوع پاسخ نیز در اثر ظهور موتانت‌های ویروس که قادر به گریز از پاسخ‌های سیستم ایمنی هستند (واریته‌هایی با آنتی‌ژن‌های جهش یافته)، بی‌اثر می‌گردد. سلول‌های $CD4^+$ T نیز به ویروس پاسخ می‌دهند و ممکن است در کنترل ویروس به شیوه‌های مختلف دخالت داشته باشد. یک پاسخ کارآمد سلول T $CD4^+$ به‌عنوان منبع کمک برای تولید سلول‌های T خاطره $CD8^+$ مورد نیاز بوده ولی مشاهده شده است سلول‌های T $CD4^+$ شاید از راه استفاده از اتصال لیگاند Fas به مولکول‌های Fas هدف در سلول‌های $CD4^+$ T آلوده، واسطه پاسخ‌های سلول‌کشی بر ضد سلول‌های آلوده به HIV باشد.

اهمیت پاسخ‌های CTL در کنترل HIV به‌علت تکامل ویروس تحت فشار سیستم ایمنی، مشخص می‌باشد و پیامد این امر ایجاد دسته‌هایی از ویروس است که اپی‌توپ‌های CTL خود را از دست داده‌اند. تکامل ویروس هم‌چنین منجر به از دست رفتن اپی‌توپ‌های سلول‌های T $CD4^+$ نیز گردیده که این حالت نشانگر نقش هر دو سلول $CD4^+$ و $CD8^+$ در دفاع میزبان بر ضد ویروس است.

پاسخ‌های آنتی‌بادی به انواع آنتی‌ژن‌های HIV طی ۶ تا ۹ هفته پس از عفونت قابل ردیابی است. به نظر می‌آید که ایمنی‌زاترین مولکول‌های HIV که سبب ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌شوند، گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروس می‌باشند. به‌طوری که در بیش‌تر افراد آلوده به HIV می‌توان تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌ها ضد gp120 و gp41 را شناسایی نمود. آنتی‌بادی‌های ضد p24، آنزیم رونویسی معکوس (RT) و فرآورده‌های ژن‌های gag و pol از جمله آنتی‌بادی‌های دیگری هستند که به‌طور معمول در سرماغلب بیماران قابل تشخیص است (بازگشت به شکل ۸-۲۱). اثر این نوع آنتی‌بادی‌ها بر سیر بالینی عفونت HIV مشخص نیست. آنتی‌بادی‌های اولیه خنثی‌کننده نیستند و به‌طور عمده مهارکننده‌های ضعیفی برای آثار عفونت‌زایی و آسیب‌زایی ویروس هستند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضد gp120 در طی ۲ تا ۳ ماه پس از عفونت اولیه ایجاد می‌شوند ولی این آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند بر ویروسی که با سرعت بیش‌تر اپی‌توپ‌های شاخص گلیکوپروتئین‌های پوشش خود را تغییر می‌دهد، چیره شوند.

سازوکارهای گریز HIV از سیستم ایمنی

HIV نمونه بارز یک عامل بیماری‌زای عفونی است که با در هم شکستن سیستم ایمنی، از سازوکارهای دفاعی میزبان می‌گریزد. چندین ویژگی HIV ممکن است به این ویروس در گریز از سیستم ایمنی میزبان، کمک نمایند.

میزان جهش در HIV بسیار زیاد است زیرا در روند رونویسی معکوس اشتباه صورت می‌گرد و بدین طریق ویروس از شناسایی‌شدن با آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T تولیدشده در پاسخ به پروتئین‌های ویروسی، می‌گریزد. برآورد شده است که در هر فرد آلوده روزانه امکان ایجاد جهش‌های نقطه‌ای در ژنوم ویروس وجود دارد. ناحیه‌ای از مولکول gp120 به نام حلقه (لوپ) V3، از نظر آنتی‌ژنکی یکی از متغیرترین اجزای ویروس می‌باشد. این ناحیه در میان HIV جداشده از یک فرد در زمان‌های مختلف، متفاوت است. بسیاری از اپی‌توپ‌های ویروس که به‌عنوان اهداف مهمی برای آنتی‌بادی‌ها خنثی‌کننده گسترده تلقی می‌شوند، با قندهای به شدت N-linked محافظت شده‌اند که این حالت محافظت قندی HIV (HIV-glycan shield) نامیده می‌شود.

سلول‌های آلوده به HIV احتمال دارد که از پاسخ‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) با فروتنظیمی بروز مولکول‌های MHC کلاس I بگریزند. در HIV پروتئین Nef موجب مهار بروز مولکول‌های MHC کلاس I به‌طور عمده راه به درون کشیدن این مولکول‌ها، می‌شود. سازوکارهای دیگر مهار ایمنی سلولی در برخی از نمونه‌ها مشخص شده‌اند. هم‌چنان که پیش‌تر گفته شد، این سازوکارها عبارتند از: مهار سایتوکاین‌های T_H1، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی و سرکوب کارکردهای سلول دندریتیک. سازوکارهایی که ویروس از طریق آن سبب این تغییرات گردیده و هم‌چنین اهمیت بیماری‌زایی آن‌ها، مشخص نشده است.

کنترل‌کننده‌های برگزیده و غیرپیش‌رونده‌های طولانی‌مدت: نقشی احتمالی برای ژن‌های میزبان

اگرچه بیش‌تر افراد آلوده به HIV سرانجام دچار ایدز می‌شوند، اما ایدز در حدود ۱ درصد از افراد آلوده‌شده ایجاد نمی‌شوند. چنین افرادی سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ زیادی داشته، به درمان نیاز ندارند. در این

افراد ویرمی پایداری وجود داشته هر چند که بیماری تا ۱۰ الی ۱۵ سال بروز نمی‌یابد. براساس درجه ویرمی، این دسته از افراد به دو زیرگروه تقسیم می‌شوند: غیرپیش‌رونده‌های طولانی‌مدت[1]، که دارای ویرمی قابل شناسایی حدود ۵۰۰۰ رونوشت از RNA ویروس در هر میلی‌لیتر سرم هستند و زیرگروه کوچک‌تری به نام «کنترل‌کننده‌های برگزیده[2]» که حدود ۵۰ یا کم‌تر رونوشت از RNA ویروس در میلی‌لیتر سرم دارند. علاقه قابل توجهی برای درک جزئیات اساس ژنتیکی کنترل HIV توسط افراد مزبور وجود دارد. تاکنون با توجه به پژوهش‌ها انجام شده در زمینه ارتباط ژنتیکی، نقش مهمی برای جایگاه ژنی MHC در محافظت افراد مزبور و جلوگیری از پیشرفت بیماری پیشنهاد شده است. جایگاه ژنی HLA کلای I خاص و حتی برخی از جایگاه‌های ژنی HLA کلاس II با پیشرفت نکردن بیماری در ارتباط می‌باشند. پیش‌تر اهمیت توارث حذف ۳۲ بازی هوموزیگوت CCR5 در محافظت از ابتلا به عفونت بیان گردید. به نظر می‌آید در سال‌های آینده نقش سایر عوامل ژنتیکی نیز در مقاومت در مقابل بیماری مشخص خواهد شد.

درمان و پیشگیری از ایدز و تهیه واکسن

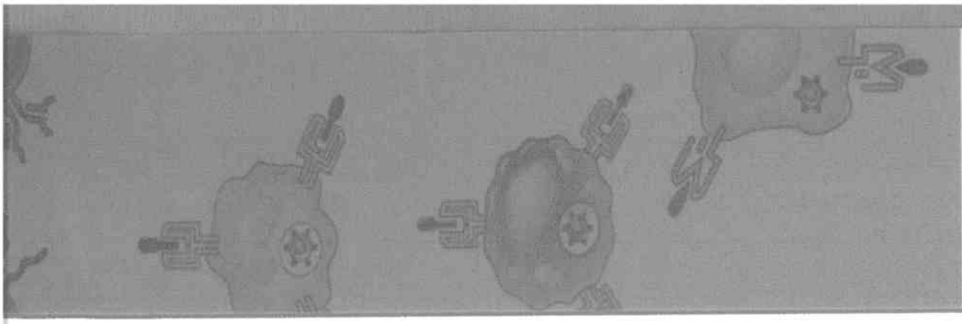
در حال حاضر تحقیقات گسترده‌ای برای تولید عواملی که با مراحل خاصی از چرخه زندگی ویروس تداخل نمایند، انجام می‌شود. امروزه درمان عفونت HIV و بیماری ایدز بیش‌تر با استفاده از سه داروی ضدویروسی است که با هم تجویز می‌شوند. این داروها مولکول‌هایی از ویروس را مورد هدف قرار می‌دهند که در انسان وجود ندارند. نخستین گروه از این داروها که کاربرد درمانی وسیعی نیز یافته‌اند، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند که فعالیت آنزیم رونویسی معکوس (RT) را مهار می‌نمایند و عبارتند از: ۳- آزایدو -۳- داکسی تایمیدین (AZT)، آنالوگ‌های نوکلئوزید داکسی سایتیدن[3] و آنالوگ‌های داکسی آدنوزین[4]. مصرف هر یک از این داروها به‌تنهایی از غلظت پلاسمایی RNA ویروس به‌طور فاحشی برای مدت چند ماه تا چند سال می‌کاهد. اما هیچ‌یک از این داروها به تنهایی قادر به متوقف ساختن پیشرفت کامل بیماری نمی‌باشند. این امر تا حد زیادی، مربوط به تکامل سریع سویه‌های ویروس جهش‌یافته می‌سازند که به داروها مقاوم هستند. مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی آنزیم رونویسی معکوس به‌طور مستقیم به آنزیم متصل شده و فعالیت آن را مهار می‌نمایند. به تازگی مهارکننده‌های کارآمدی برای پروتئازهای ویروس تولید شده است که روند پردازش پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های کپسید و پروتئین مرکزی ویروس را متوقف می‌کنند. هنگامی که این مهارکننده‌های پروتئازی به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند، ویروس‌های جهش‌یافته‌ای که به آثار آن‌ها مقاوم می‌شوند به سرعت تکثیر می‌یابند ولی امروزه این مهارکننده‌های پروتئازی را به همراه دو داروی دیگر از گروه مهارکننده‌های آنزیم رونویسی معکوس تجویز می‌کنند.این درمان سه دارویی جدید، درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال[5] (HAART) یا ART (درمان ضدرتروویروسی[6]) نامیده می‌شود. اثربخشی این رژیم دارویی در کاهش میزان RNA ویروس در پلاسما تا سطوح غیرقابل سنجش، در بیمارانی که ۳ سال تحت درمان بوده‌اند، به اثبات رسیده است. اکنون نوعی مهاککننده اینتگراز نیز در نقش بخشی از درمان ضدویروسی استفاده می‌شود. «مهارکننده‌های ورود» که با هدف‌گیری CD_4 و یا CCR5 در سطح سلول میزبان و یا gp120 در سطح ویروس سبب مهار ورود ویروس به سلول می‌شوند، دسته دیگری از داروهای درمانی جدید به‌شمار می‌آیند.

داروهایی که gp41 را هدف قرار می‌دهند شامل ترکیباتی هستند که از ادغام پوشش ویروسی با غشا پلاسمایی سلول میزبان جلوگیری می‌کنند. اگرچه درمان ضدرتروویروسی تیتر ویروس را در برخی از بیماران تا حدود ۱۰ سال به سطوح غیرقابل سنجش کاهش می‌دهد اما بعید است که با چنین درمانی بتوان ویروس را از همه مخازن ویروس در بدن (به‌ویژه سلول‌های آلوده با عمر طولانی) حذف نمود و سرانجام نیز شاید ویروس به داروها

1. Long-term nonprogressors
2. Deoxythymidine (AZT) azido-3
3. Deoxycytidine nucleoside analogues
4. Deoxyadenosine analogues
5. Highly active anti-retroviral therapy (HAART)
6. Antiretroviral therapy

فرصت‌طلب می‌شود. افزون بر این، در بیماران آلوده به HIV شیوع تومورها از جمله سارکوم کاپوسی، لنفوم سلول B با واسطه EBV و انسفالوپاتی زیاد است. شیوع این عوارض متعاقب استفاده از درمان ضد رتروویروسی به میزان قابل‌توجهی کاهش یافته است.

❁ میزان جهش در HIV زیاد می‌باشد که این حالت موجب گریز ویروس از پاسخ‌های ایمنی میزبان و مقاومت ویروس به درمان‌های دارویی می‌شود. تنوع ژنتیکی یکی از موانع طراحی واکنش مؤثر و کارآمد بر ضد HIV است. عفونت HIV را می‌توان با ترکیب نمودن مهارکننده‌های آنزیم‌های ویروسی درمان نمود.



پیوست

۱

واژه‌نامه

(واژه‌نامه بر اساس حروف الفبای انگلیسی، و مطابق کتاب اصلی، تنظیم شده است)

$\alpha\beta$ T cell receptor ($\alpha\beta$ TCR)

گیرنده سلول T نوع آلفا بتا: شایع‌ترین شکل گیرنده سلول T (TCR) بدن است که روی هر دو نوع سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ بروز می‌نماید. گیرنده نوع آلفا بتا سلول T آنتی‌ژن پپتیدی متصل به مولکول MHC را شناسایی می‌کند. هر کدام از دو زنجیره آلفا و بتا دارای نواحی ثابت (C) و نیز نواحی متغیر (V) هستند که این نواحی متغیر در کنار جایگاه اتصال آنتی‌ژنی را تشکیل می‌دهند. نواحی متغیر و ثابت در TCR از نظر ساختمانی مشابه نواحی متغیر و ثابت مولکول‌های ایمونوگلوبولین هستند.

ABO blood group antigens

آنتی‌ن‌های گروه خونی ABO: آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی که به‌طور عمده به پروتئین‌های سطحی (و بخش کوچکی از لیپیدها) موجود در بسیاری از انواع سلول‌ها شامل گلبول‌های قرمز خون متصل می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها در افراد مختلف با هم تفاوت دارند که ناشی از تفاوت در توارث آلل‌های رمزکننده آنزیم‌های مورد نیاز برای ساخت این آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی است. آنتی‌ژن‌های ABO، آلو آنتی‌ژن‌های مسئول ایجاد واکنش‌های انتقال خون ناسازگار و رد فوق حاد پیوند آلوگرافت می‌باشند.

Acquired immunodeficiency

نقص ایمنی اکتسابی: نقص در سیستم ایمنی که پس از تولد به‌طور معمول با بروز عفونت ایجاد می‌شود (مانند ایدز) و ارتباطی با نقص ژنتیکی ندارد (مترادف نقص ایمنی ثانویه می‌باشد).

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

سندرم نقص ایمنی اکتسابی: بیماری که ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) عامل مولد آن است و با تخلیه سلول $CD4^+$ T مشخص می‌شود. این سندرم منجر به نقص شدید در ایمنی سلولی می‌گردد. از لحاظ بالینی AIDS شامل عفونت‌های فرصت‌طلب، تومورهای بدخیم، ضعیف و انسفالوپاتی می‌شود.

Activation-induced cell death (AICD)

مرگ سلولی القا شده با فعال شدن (AICD): آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال‌شده به‌طورکلی برای سلول‌های T به‌کار می‌رود.

Activation-indeuced (cytidine deaminase) (AID)

دِآمیناز (سیتیدین) القایی با فعال شدن (AID): آنزیمی که در سلول‌های B بارز شده و تبدیل سیتیدین به یوریدین را در مولکول DNA کاتالیز می‌نماید. این آنزیم برای هیپرموتاسیون سوماتیک بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها و تعویض کلاس ایمونوگلوبولین‌ها مورد نیاز است.

Activation protein-1 (AP-1)

پروتئین -۱ فعال‌سازی: خانواده‌ای از عوامل رونویسی متصل‌شونده به DNA می‌باشند و این پروتئین‌ها شامل دایمرهایی از دو پروتئین می‌باشند که به یکدیگر متصل شده و یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیپ لوسین را می‌سازند. شناخته‌شده‌ترین AP-1 از دو پروتئین Fos و Jun تشکیل شده است. AP-1 در تنظیم رونویسی ژن‌های مهم بسیاری در سیستم ایمنی مانند ژن‌های

سایتوکاین‌ها، دخالت دارد.

Active immunity

ایمنی فعال: شکلی از ایمنی تطبیقی است که پس از تماس با آنتی‌ژن خارجی و فعال‌شدن لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود. در این نوع ایمنی، سیستم ایمنی فرد ایمن نقش فعالی را در پاسخ در مقابل آنتی‌ژن بازی می‌کند. این نوع ایمنی برخلاف ایمنی غیرفعال، که در آن فرد آنتی‌بادی یا لنفوسیت را از فردی دیگر که از قبل ایمنی فعال داشته است دریافت می‌کند، به‌طور فعال ایجاد می‌شود.

Acute-phase reactants

واکنش‌گرهای مرحله حاد: پروتئین‌هایی که به‌طور عمده در کبد و در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 و IL-6 ساخته می‌شوند و غلظت پلاسمایی آنها لحظاتی پس از عفونت افزایش می‌یابد. این افزایش قسمتی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک می‌باشد. پروتئین واکنش‌گر C، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید A سرمی انواعی از این پروتئین‌ها هستند. پروتئین‌های مرحله حاد نقش‌های مختلفی را در پاسخ ایمنی ذاتی بر ضد میکروب‌ها بازی می‌کنند.

Acute-phase response

پاسخ مرحله حاد: افزایش در غلظت پلاسمایی پروتئین‌های مرحله حاد که بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی زودرس در پاسخ به عفونت‌ها می‌باشد.

Acute rejection

رد حاد: نوعی از رد پیوند که با آسیب رگی و پارانشیمی همراه باشد. این آسیب‌ها در نتیجه فعالیت سلول‌های T، ماکروفاژها و آنتی‌بادی‌ها که به‌طور معمول پس از چند روز یا هفته بعد از پیوند شروع می‌شود، ایجاد می‌گردند. این رویداد می‌تواند در اثر استفاده ناکافی از داروهای سرکوب‌گر ایمنی رخ دهد.

Adaptive immunity

ایمنی تطبیقی: نوعی از ایمنی که آن را لنفوسیت‌های فعال‌شده در اثر برخورد با آنتی‌ژن ایجاد می‌نمایند. برخلاف ایمنی ذاتی، ایمنی تطبیقی با اختصاصی بودن بسیار برای مولکول‌های بزرگ و متفاوت، و خاطره مشخص می‌شود. به این مفهوم که توانایی پاسخ شدیدتر را در تماس‌های بعدی در مقابل همان میکروب دارد. به ایمنی تطبیقی ایمنی اختصاصی یا اکتسابی نیز گفته می‌شود.

Adaptor protein

پروتئین سازواگر (اداپتور): پروتئین‌های درگیر در مسیرهای انتقال پیام درون سلولی که به‌عنوان پل یا داربستی ارتباطی برای فراخوانی دیگر مولکول‌های انتقال پیام سلولی عمل می‌نمایند. هنگام فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، مولکول‌ها در محل بنیان‌های تیروزین فسفوریله می‌شوند تا امکان اتصال آن‌ها به دیگر پروتئین‌های دارای دمین‌های هومولوگ 2-Src (SH2) ایجاد شود. مولکول‌های درگیر در فعال‌سازی سلول‌های T شامل LAT، SLP-76 و Grb-2 هستند.

Addressin

آدرسین: مولکول‌هایی که در سطح سلول‌های اندوتلیال در جایگاه‌های آناتومی مختف بروز می‌کنند و موجب لانه‌گزینی لنفوسیت‌ها در اندام‌های خاصی می‌شوند. مولکول آدرسین چسبان سلول مخاطی نوع یک MadCAM-1 نمونه‌ای از آدرسین‌های سطح پلاک‌های پی‌یر در دیواره روده می‌باشد که به اینتگرین $\alpha4\beta_7$ غشای سلول‌های T مهاجر به روده متصل می‌شوند.

Adhesion molecule

مولکول چسبان: نوعی مولکول سطحی سلول است که عمل آن افزایش فعالیت اتصال هر سلول با دیگر سلول‌ها یا با بستر خارج سلولی می‌باشد. لکوسیت‌ها انواع مختلفی از مولکول‌های چسبان را بروز می‌دهند که شامل سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و بعضی از اعضای خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند. این مولکول‌ها نقش مهمی را در مهاجرت سلولی و فعال‌سازی سلول‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی بر عهده دارند.

Adjuvant

همیار (ادجوانت): ماده‌ای، متمایز از آنتی‌ژن، که به‌طور عمده به‌واسطه پیشبرد تجمع و فعال‌ساختن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) در جایگاه ورود آنتی‌ژن، موجب افزایش فعال‌سازی سلول‌های T و B می‌شود. همیارها بروز مولکول‌های کمک محرک سلول T و سایتوکاین‌ها را از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحریک می‌نمایند. هم‌چنین این مواد می‌توانند مدت زمان بروز

مجموعه پپتید ـ MHC را بر سطح APCها افزایش دهند.

Adoptive transfer

انتقال انتخابی: فرآیند انتقال سلول‌ها از یک فرد به فرد دیگر یا به همان فرد می‌باشد که پس از تکثیر و فعال‌کردن در شرایط in vitro به او بازگردانده می‌شود. انتقال انتخابی در پژوهش‌ها برای مشخص‌کردن نقش جمعیت سلولی خاص (به‌طور مثال سلول‌های T)، در پاسخ ایمنی صورت می‌گیرد. از لحاظ بالینی، انتقال انتخابی لنفوسیت‌های T واکنش‌دهنده در مقابل تومورها و سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده آنتی‌ژن‌های تومور در درمان‌های تجربی سرطان و کارآزمایی‌های بالینی سلول T تنظیمی انجام می‌گیرد.

Affinity

میل پیوندی (افینیتی): قدرت اتصال بین یک جایگاه اتصال در هر مولکول (برای مثال آنتی‌بادی) و لیگاند آن (برای مثال آنتی‌ژن) می‌باشد. میل پیوندی مولکول X برای لیگاند Y با ضریب تفکیک (K_d) مشخص می‌شود، که غلظتی از مولکول Y است که برای اشغال جایگاه اتصال نصف مولکول‌های X حاضر در محلول لازم است. ضریب تفکیک کوچک‌تر مشخص‌کننده میل پیوندی بیش‌تر یا قوی‌تر است، و یا به عبارتی غلظت کم‌تری از لیگاند برای اشغال جایگاه‌های اتصال لازم است.

Affinity maturation

بلوغ میل پیوندی: فرآیندی که در جریان پاسخ ایمنی هومورال منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن پروتئینی خاص شود. بلوغ میل پیوندی در نتیجه جهش‌های ژن‌های ایمونوگلوبولین موجب فراهم‌شدن امکان بقای انتخابی سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی‌هایی با بیش‌ترین میل پیوندی می‌شود.

Allele

آلل: یکی از اشکال مختلف ژن که در هر جایگاه کروموزومی به خصوص قرار می‌گیرند. هر فردی که در یک جایگاه به‌خصوص هتروزیگوت باشد دو آلل متفاوت دارد که هر کدام در یکی از کروموزوم‌های جفت قرار دارند. به‌عبارتی یکی از پدر و یکی از مادر به ارث می‌رسد. اگر ژن خاصی در یک جمعیت دارای آلل‌های فراوانی باشد آن ژن با جایگاه، پلی‌مورفیک (چند شکلی) گفته می‌شود. مولکول‌های MHC آلل‌های بسیاری دارند (برای نمونه، آن‌ها پلی‌مورفیسم بالایی دارند).

Allelic exclusion

حذف آللی: بروز انحصاری فقط یکی از دو آلل به ارث رسیده رمزدهنده زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین و زنجیره‌های بتای گیرنده سلول T در TCR می‌باشد. حذف آللی هنگامی روی می‌دهد که محصول پروتئینی درست بازآرایی شده در یک جایگاه گیرنده آنتی‌ژن در یک کروموزوم، از بازآرایی جایگاه متناظر در کروموزوم دیگر جلوگیری نماید. این ویژگی این اطمینان را فراهم می‌آورد که هر لنفوسیت گیرنده آنتی‌ژن برای فقط یک آنتی‌ژن را بارز نموده و همه گیرنده‌های آنتی‌ژنی بارزشده از یک رده لنفوسیتی از لحاظ اختصاصی بودن یکسان هستند. به‌دلیل آن‌که جایگاه آنتی‌ژنی زنجیره آلفای TCR دارای خاصیت حذف آللی نمی‌باشد، بعضی از سلول‌های T دو نوع متفاوت TCR را بروز می‌دهند.

Allergen

آلرژن: آنتی‌ژنی که موب بروز واکنش ازدیاد حساسیت فوری (آلرژیک) می‌شود. آلرژن‌های پروتئین و یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین بوده که پاسخ آنتی‌بادی IgE را در افراد آتوپیک القا می‌نمایند.

Allergy

آلرژی: نوعی اختلال که در اثر واکنش ازدیاد حساسیت زودرس ایجاد می‌شود و با توجه به نوع آنتی‌ژن درگیر در بیماری، به انواع آلرژی غذایی، آلرژی نیش زنبور و یا آلرژی پنی‌سیلین نام‌گذاری می‌شود. این اختلال‌ها پیامد تولید سلول‌های T_H2 و فعال‌شدن ماست‌سل و بازوفیل می‌باشند.

Alloantibody

آلوآنتی‌بادی: نوعی آنتی‌بادی اختصاصی ضد آلوآنتی‌ژن (یعنی آنتی‌ژنی که در برخی افراد گونه وجود دارد و در بعضی دیگر دیده نمی‌شود).

Alloantigen

آلوآنتی‌ژن: نوعی آنتی‌ژن سلول یا بافتی که در برخی

اعضای گونه وجود دارد و در بعضی دیگر مشاهده نمی‌شود و در پیوند آلوگرافت، آنتی‌ژن بیگانه محسوب می‌شود. آلوآنتی‌ژن‌ها به‌طور معمول محصول فرآورده‌های ژن‌های پلی‌مورفیک هستند.

Alloantiserum

آلوآنتی سرم: سرم حاوی آلوآنتی‌بادی از فردی که پیش‌تر در معرض یک نوع یا چند نوع آلوآنتی‌ژن قرار گرفته است.

Allogenetic graft

پیوند آلوژن: نوعی پیوند عضو یا بافت از دهنده‌ای که با گیرنده هم‌گونه است ولی از نظر ژنتیکی متفاوت می‌باشند (به آن پیوند آلوگرافت هم گفته می‌شود).

Alloreactive

واکنش‌گر با غیر خودی: واکنش‌دهنده در مقابل آلوآنتی‌ژن‌ها؛ سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌های فرد هستند که آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی فرد دیگر را که از نظر ژنتیکی متفاوت می‌باشد، شناسایی می‌کنند.

Allotype

آلوتایپ: ویژگی گروهی از مولکول‌های آنتی‌بادی که آلوتوپ مشترک دارند، می‌باشد. به‌عبارتی آنتی‌بادی‌هایی که آلوتوپ مشترک خاصی دارند از یک نوع آلوتایپ خواهند بود. آلوتایپ اغلب معادل آلوتوپ است، یعنی به شاخص‌های آنتی‌ژنی گفته می‌شود که در مولکول آنتی‌بادی برخی از افراد (نه همه افراد گونه) مشاهده می‌شوند.

Alternative macrophage activation

فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ: فعال‌شدن ماکروفاژ با IL-4 و IL-3 منجر به ایجاد فنوتایپ ضدالتهابی و ترمیم بافتی می‌شود که این حالت برخلاف فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ بوده که با اینترفرون گاما و لیگاندهای TLR ایجاد می‌گردد.

Alternative pathway of complement activation

مسیر فعال شدن آلترناتیو کمپلمان: این مسیر فعال‌شدن کمپلمان مستقل از آنتی‌بادی می‌باشد و هنگامی ایجاد می‌شود که پروتئین C3b به سطح سلول‌های میکروبی متصل می‌شود. مسیر آلترناتیو از بازوهای سیستم ایمنی ذاتی است که موجب پاسخ‌های التهابی به عفونت و نیز موجب تخریب مستقیم میکروب می‌شود.

Anaphylactic shock

شوک آنافیلاکسی: کلاپس قلبی عروقی که در جریان واکنش ازدیاد حساسیت زودرس سیستمیک اتفاق می‌افتد.

Anaphylatoxins

آنافیلاتوکسین‌ها: اجزای $C5\alpha$، $C4\alpha$ و $C3\alpha$ کمپلمان که در جریان فعال‌شدن کمپلمان تولید می‌شوند. آنافیلاتوکسین‌ها به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلولی متصل می‌شوند و موجب پیشبرد التهاب با تحریک کموتاکسی نوتروفیلی و فعال‌کردن ماست‌سل‌ها می‌شوند.

Anaphylaxis

آنافیلاکسی: حالت شدید و سیستمیک ازدیاد حساسیت زودرس است که در آن میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها موجب انقباض برونشیال، ادم شدید بافتی و کلاپس قلبی عروقی می‌شوند.

Anchor residues

بنیان‌های لنگر: بنیان‌های اسیدآمینه هر پپتیدی که زنجیره‌های جانبی آن‌ها در حفره‌های شکاف اتصالی به مولکول MHC پپتید قرار می‌گیرند. این زنجیره‌های جانبی به اسیدآمینه‌های مکمل در مولکول MHC متصل می‌شوند و بنابراین در نقش لنگر پپتید در شکاف کار مولکول MHC می‌کنند.

Anergy

آنرژی (بی‌پاسخی): حالت بی‌پاسخی در مقابل تحریک آنتی‌ژنی است. ناکارآیی لنفوسیت (یا آنرژی کلونال)، نارسایی در واکنش رده‌های سلول‌های T یا B در مقابل آنتی‌ژن است و سازگاری برای برقراری تحمل ایمونولوژی، به خود می‌باشد. به‌طور بالینی آنرژی علت فقدان واکنش ازدیاد حساسیت دیررس پوستی وابسته به T در مقابل آنتی‌ژن‌های شایع است.

Angiogenesis

رگ‌زایی: تشکیل رگ‌های خونی جدید که با کمک گروهی از عوامل پروتئینی که از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی ساخته می‌شوند، تنظیم می‌گردد و اغلب در التهاب مزمن مشاهده می‌شود.

Antibody

آنتی‌بادی: نوعی از مولکول‌های گلیکوپروتئینی که ایمونوگلوبولین نیز گفته می‌شوند. این مولکول‌ها را لنفوسیت‌های B تولید می‌کنند که اختصاصی آنتی‌ژن

هستند و با میل پیوندی زیاد به آن متصل می‌شوند. ساختمان پایه هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره همسان سنگین و دو زنجیره همسان سبک تشکیل شده است. نواحی متغیر پایانه آمینی (N-terminal) زنجیره‌های سنگین و سبک جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. در حالی که نواحی ثابت پایانه کربوکسیل (C-terminal) زنجیره سنگین با دیگر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند. هر فرد دارای میلیون‌ها نوع آنتی‌بادی مختلف است که هر کدام دارای جایگاه اتصال به آنتی‌ژن ویژه‌ای می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ترشحی اعمال اجرایی مختلفی انجام می‌دهند که شامل: خنثی‌سازی آنتی‌ژن‌ها، فعال کردن کمپلمان و تقویت روند تخریب میکروب‌ها با کمک لکوسیت‌ها می‌باشد.

Antibody-dependent cell-mediated

سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی: فرآیندی که در آن سلول‌های کشنده طبیعی (NK) سلول‌های پوشیده شده با IgG را هدف می‌گیرند و آن‌ها را نابود می‌کنند. واسطه این عمل، گیرنده نوع سه Fcγ است. این گیرنده اختصاصی برای ناحیه ثابت IgG، FcγRIII (CD16) نام دارد که در سطح سلول‌های کشنده طبیعی وجود داشته و به مولکول‌های IgG سطح آنتی‌ژن متصل می‌شود.

Antibody feedback

بازخورد آنتی‌بادی: فروتنظیمی تولید آنتی‌بادی با ترشح آنتی‌بادی‌های IgG که موجب می‌شود مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به‌طور همزمان هم ایمونوگلوبولین‌های غشایی سلول‌های B و هم گیرنده‌های نوع دو Fcγ (FcγRII) را اشغال کند. تحت چنین شرایطی انتهای سیتوپلاسمی گیرنده‌های Fcγ پیام‌های مهارکننده را به سلول B انتقال خواهند داد.

Antibody repertoire

گنجینه آنتی‌بادی: مجموعه آنتی‌بادی‌های بدن هر فرد که برای آنتی‌ژن‌های بسیار متعددی اختصاصی هستند.

Antibody-secreting cells

سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی: نوعی لنفوسیت B که تمایزیافته و ایمونوگلوبولین ترشحی را تولید می‌کند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن تولید می‌شوند و در طحال، گره‌های لنفاوی و مغز استخوان قرار دارند. این واژه اغلب معادل پلاسماسل‌ها می‌باشد.

Antigen

آنتی‌ژن: مولکولی که به آنتی‌بادی یا TCR متصل می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند شامل همه انواع مولکول‌های شیمیایی هستند. گیرنده‌های سلول‌های T (TCRs) فقط به اجزای پپتیدی پروتئین‌های پیچیده همراه مولکول‌های MHC، متصل می‌شوند. به هر دوی لیگاند پپتیدی و پروتئین دست‌نخورده‌ای که پپتیدها از آن منشأ گرفته‌اند، آنتی‌ژن‌های سلول T گفته می‌شود.

Antigen presentation

عرضه آنتی‌ژن: عرضه پپتیدهای متصل به مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) در سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن و شناسایی اختصاصی آن با گیرنده سلول T (TCR) را گویند که فعال‌سازی سلول‌های T را به دنبال خواهد داشت.

Antigen-presenting cell (APC)

سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن: سلولی که اجزای پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را همراه با مولکول‌های MHC بر سطح خود عرضه می‌نماید و سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن را فعال می‌کند. افزون بر عرضه مجموعه MHC و پپتید، سلول‌های APC مولکول‌های کمک محرک را نیز بروز می‌دهند تا لنفوسیت‌های T را به‌طور بهینه فعال نمایند.

Antigen processing

پردازش آنتی‌ژن: تبدیل درون سلولی آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از فضای بیرون سلولی یا سیتوزول وارد شده‌اند، به پپتیدهایی که قادر باشند در آینده به مولکول‌های MHC برای عرضه به سلول‌های T متصل شوند.

Antigenic variation

تغییرات آنتی‌ژنیک: فرآیندی که در آن ممکن است با سازوکارهای گوناگونی، آنتی‌ژن‌های میکروبی بروز یافته، تغییر کنند و بنابراین به میکروب توانایی گریز از پاسخ‌های ایمنی را می‌دهد. یک نمونه از تغییرات آنتی‌ژنیک، تغییر پروتئین‌های سطحی هماگلوتینین و نورآمینیداز ویروس آنفلوانزا است که استفاده از واکسن‌های جدید را برای هر سال، اجباری می‌کنند.

Antiserum

آنتی‌سرم: سرم فردی که پیش‌تر با آنتی‌ژن خاصی ایمن شده است و حاوی آنتی‌بادی اختصاصی برای آن آنتی‌ژن می‌باشد.

Antiretroviral therapu (ART)

درمان ضد رتروویروس‌ها: شیمی‌درمانی ترکیبی برای عفونت HIV شامل استفاده همزمان از مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس و مهارکننده پروتئاز ویروسی. ART می‌تواند سطح پلاسمایی ویروس را برای یک سال به حد غیرقابل شناسایی کاهش داده و موجب کاهش پیشرفت بیماری HIV شود. ART همچنین درمان بسیار فعال ضد رتروویروسی (HAART) نیز خوانده می‌شود.

Apoptosis

آپوپتوز: فرآیند مرگ سلولی که با قطعه‌قطعه شدن DNA و متراکم‌شدن هسته و برآمدگی حباب مانند غشای پلاسمایی مشخص می‌شود. سپس قطعه‌های حاصل از تخریب سلول با روند بیگانه‌خواری بدون ایجاد پاسخ التهابی حذف می‌شوند. این نوع مرگ سلولی در تکامل لنفوسیتی، تنظیم پاسخ لنفوسیتی به آنتی‌ژن‌های بیگانه و حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی و کشتن سلول‌های آلوده به کمک سلول‌های T سلول‌کش (سایتوتوکسیک) و کشنده طبیعی (NK) اهمیت دارد.

Arthus reaction

واکنش آرتوس: نوعی التهاب رگی موضعی (واسکولیت) که مجموعه ایمنی ایجاد می‌کنند. این نوع التهاب با تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن به حیوانی که پیش‌تر با همان آنتی‌ژن ایمن شده یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی درون وریدی برای آن آنتی‌ژن خاص را دریافت کرده است، ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌های در گردش به آنتی‌ژن تزریقی متصل می‌شوند و تشکیل مجموعه ایمنی را می‌دهند که در دیواره شریان‌های کوچک محل تزریق رسوب می‌نمایند و موجب بروز واسکولیت پوستی موضعی همراه با نکروز می‌شوند.

Atopy

آتوپی: گرایش فرد به تولید IgE در پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی مختلف و ایجاد پاسخ‌های ازدیاد حساسیت زودرس یا فوری (آلرژیک) حاد می‌باشد. افرادی که به آنتی‌ژن‌های محیطی مثل گرده گیاهان یا گردوغبار آلرژی دارند آتوپیک نامیده می‌شوند.

Autoantibody

اتوآنتی‌بادی: آنتی‌بادی تولیدشده در فرد که اختصاصی برای آنتی‌ژن خودی است. اتوآنتی‌بادی‌ها احتمال دارد که موجب آسیب به سلول‌ها و بافت‌ها شوند. اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماری‌های خودایمنی منتشر مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) به مقدار زیاد تولید می‌شوند.

Autocrine factor

عامل مؤثر بر خود (اتوکرین): مولکولی که بر سلول تولیدکننده‌اش اثر می‌کند. برای مثال IL-2 عامل اثر بر خود برای سلول T است که فعالیت تکثیری سلول T که تولیدکننده‌اش می‌باشد را تحریک می‌کند.

Autoimmune disease

بیماری خودایمنی: بیماریی که به علت شکست تحمل به خود ایجاد می‌شود و سیستم ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند؛ این امر موجب آسیب سلولی و بافتی می‌شود. بیماری خودایمنی احتمال دارد که اختصاصی برای عضو (مانند تیروئیدیت یا دیابت) یا منتشر (مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک) باشد.

Autoimmune regulator (AIRE)

تنظیم‌کننده خودایمنی: پروتئینی که بروز آنتی‌ژن‌های پروتئینی بافت‌های محیطی را در سلول‌های اپی‌تلیال تیموس تحریک می‌نماید. جهش در ژن AtRE در انسان و موش باعث نوعی بیماری خودایمن مختص یافت و موش باعث نوعی بیماری خودایمن مختص بافت می‌شود زیرا این جهش سبب نقص در بیان آنتی‌ژن‌های بافتی در تیموس گردیده و بنابراین سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های مزبور حذف نمی‌گردند.

Autoimmunity

خودایمنی: شرایطی که به علت شکست تحمل به خود ایجاد می‌شود و سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های خودی نیز پاسخ می‌دهد.

Autologous graft

پیوند از خود: تنها سلولی که توانایی تولید مولکول‌های آنتی‌بادی را دارد و بنابراین مسئول اصلی ایجاد پاسخ ایمنی هومورال است. لنفوسیت‌های B یا سلول‌های B در مغز استخوان تکامل می‌یابند و سلول‌های بالغ B به‌طور عمده

در فولیکول‌های لنفاوی در بافت‌های لنفوئید ثانویه و در مغز استخوان و به تعداد کم در گردش خون دیده می‌شوند.

Bare lymphocyte syndrome

سندرم لنفوسیت برهنه: یک بیماری نقص ایمنی که با فقدان بروز مولکول MHC کلاس II مشخص می‌شود ومنجر به نقص در عرضه آنتی‌ژن و ایمنی سلولی می‌گردد. این بیماری به دلیل جهش در ژن‌هایی ایجاد می‌شود که رمزدهی فاکتورهای تنظیم‌کننده رونویسی ژن MHC کلاس II را بر عهده دارند (CIITA).

Basophil

بازوفیل: نوعی از گرانولوسیت‌های در گردش خون مشتق از مغز استخوان که شباهت ساختمانی و عملی با ماست‌سل‌ها دارد و دارای گرانول‌های حاوی میانجی شیمیایی مشابه ماست‌سل‌ها می‌باشد. این سلول نیز گیرنده با میل پیوندی بسیار زیاد برای IgE دارد. بازوفیل‌های فراخوانده شده به بافت‌هایی که در آن آنتی‌ژن وجود دارد در ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارند.

Bcl-6

Bcl-6: نوعی سرکوبگر رونویسی مورد نیاز برای تکامل سلول B مرکز زایا و تکامل سلول T_{FH} (سلول T کمکی فولیکولی).

Bcl-2 family proteins

پروتئین‌های خانواده Bcl-2: خانواده‌ای از پروتئین‌های سیتوپلاسمی و غشای میتوکندری که تا حدود شبیه به هم می‌باشند. این پروتئین‌ها با اثر نفوذپذیری غشای بیرونی میتوکندری روند آپوپتوز را کنترل می‌کنند. اعضای این خانواده شامل عوامل پیش (پرو) آپوپتوزی (Bad ،Bax و Bak) و ضد آپوپتوزی (Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$) می‌باشند.

BCR (B cell receptor)

گیرنده سلول B (BCR): گیرنده آنتی‌ژن در سطح سلول B که نوعی ایمونوگلوبولین متصل به غشا می‌باشد.

BCR (R cell receptor) complex

مجموعه گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B: مجموعه‌ای متشکل از چند پروتئین که درسطح لنفوسیت‌های B بروز کرده و آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند. این مجموعه پیام‌های فعال‌سازی را به درون سلول ارسال می‌نماید. BCR شامل ایمونوگلوبولین غشایی، مسئول اتصال به آنتی‌ژن، و پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$، مسئول شروع پدیده ارسال پیام می‌باشد.

Biogenic amines

آمین‌های بیوژنیک: ترکیب‌های غیرلیپیدی با وزن مولکولی کم مثل هیستامین، که مشخصه ساختمانی آن‌ها داشتن گروه آمینی است. این مواد در گرانول‌های سیتوپلاسمی ماست‌سل‌ها ذخیره و از آن‌ها آزاد می‌شوندو موجب بروز آثار زیست‌شناختی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی) می‌شوند. به آن‌ها آمین‌های کارآمد بر رگ‌ها (وازواکتیو) هم گفته می‌شود.

Biologic response modifiers

تعدیل‌کننده‌های پاسخ بیولوژیک: مولکول‌هایی مثل سایتوکاین‌ها که در مراکز درمانی برای تنظیم التهاب، ایمن‌سازی و خون‌سازی استفاده می‌شوند.

BLIMP-1

BLIMP-1: نوعی سرکوب‌کننده رونویسی که برای تولید پلاسماسل‌ها مورد نیاز است.

Bone marrow

مغز استخوان: حفره مرکزی استخوان که محل ساخته‌شدن سلول‌های گردشی خون در بالغین شامل لنفوسیت‌های نابالغ و نیز محل بلوغ سلول‌های B می‌باشد.

Bone marrow transplantation

پیوند مغز استخوان: پیوند مغز استوان شامل سلول‌های بنیادی (Stem cell) که امکان تولید همه سلول‌های خونی بالغ و لنفوسیت‌ها را فراهم می‌آورد. در موارد بالینی برای درمان اختلال‌های خون‌سازی، لنفوسیت‌سازی و یا بدخیمی‌ها و نیز در تحقیقات مختلف ایمنی‌شناسی در حیوانات استفاده می‌شود. این واژه، معادل پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز نیز می‌باشد.

Bronchial asthma

آسم برونشیال: بیماری التهابی که به‌طور معمول به‌علت واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها ایجاد می‌شود و منجر به انسداد دوره‌ای و قابل برگشت مجاری هوایی، التهاب مزمن برونشی همراه با حضور ائوزینوفیل‌ها و هایپرتروفی و افزایش فعالیت عضلات صاف جدار برونش‌ها می‌شود.

Bruton's tyrosine kinase (Btk)

تیروزین کیناز بروتون: تیروزین کینازی از خانواده Tec که نقش اساسی در بلوغ سلول B بر عهده دارد. جهش در ژنی که Btk را رمزدهی می‌کند موجب بروز آگاماگلبولوینمی وابسته به X می‌شود. این بیماری با نقص در بلوغ سلول‌های B، مرحله pre-B cell مشخص می‌شود.

Burkitt's lymphoma

لنفوم بورکیت: تومور بدخیم سلول‌های B که دارای ویژگی‌های بافتی خاص است. به‌طور تقریبی همیشه یک جابه‌جایی کروموزومی در محل ژن ایمونوگلوبولین و ژن MYC سلولی در کروموزوم ۸ وجود دارد. در آفریقا موارد زیادی از لنفوم بورکیت با عفونت ویروس اپشتین بار (EBV) همراه می‌باشد.

C (constant region) gene segments

قطعات ژنی C (ناحیه ثابت): توالی نوکلئوتیدی DNA در محل ژن ایمونوگلوبولین و TCR که قسمت‌های ثابت زنجیره‌ای سبک و سنگین ایمونوگلوبولین و زنجیره‌های آلفا، بتا، گاما و دلتا در TCR را رمزدهی می‌کند.

C1

جزء اول کمپلمان: نوعی پروتئین سرمی سیستم کمپلمان که از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی متعدد تشکیل می‌شود و مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان را با اتصال به قسمت Fc از IgG یا IgM متصل به آنتی‌ژن راه‌اندازی می‌کند.

C1 inhibitor (C1 INH)

مهارکننده C1: نوعی پروتئین مهارکننده پلاسمایی در مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان می‌باشد. C1 INH نوعی مهارکننده سرین پروتئازی (سرپین) است که عمل سوبسترای طبیعی اجزای Clr و Cls را تقلید می‌نماید. نقص ژنتیکی در C1 INH موجب بروز بیماری ادم آنژیونوروتیک ارثی می‌شود.

C3

جزء سوم کمپلمان: پروتئین اصلی و مهم سیستم کمپلمان که در هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو دخالت دارد. در جریان فعال‌شدن کمپلمان جزء C3 با آنزیم‌های پروتئولیتیک شکسته می‌شود و اجزای C3b و C3a ایجاد می‌شوند. C3b به‌صورت کووالان به سطح سلول یا میکروب متصل می‌شود و C3a فعالیت‌های پیش‌التهابی مختلف دارد.

C3 convertase

مبدل C3: مجموعه آنزیمی برش پروتئینی که در مراحل اولیه مسیر کلاسیک یا آلترناتیو فعال‌سازی کمپلمان ایجاد می‌شود. مبدل C3 جزء C3 را می‌شکند و دو جزء C3a و C3b را ایجاد می‌کند.

C5 convertase

مبدل C5: مجموعه آنزیمی چند پروتئنی که با اتصال C3b به مبدل C3 ایجاد می‌شود. مبدل C5 جزء C5 را می‌شکند و موجب آغاز مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. در مرحله انتهایی مجموعه حمله به غشا (MAC) تشکیل می‌شود و سلول‌ها را تخریب می‌کند.

Calcineurin

کلسی‌نورین: نوعی سرین ترئونین فسفاتاز سیتوپلاسمی هستند که عامل رونویسی یا عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال‌شدن (NFAT) را دفسفوریله و در نتیجه فعال می‌نماید. فعال‌شدن کلسی‌نورین با پیام‌های کلسیمی که از مسیر انتقال پیام TCR در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن تولید شده‌اند، صورت می‌گیرد. داروهای سرکوب‌گر ایمنی مثل سایکلوسپورین و FK506 از طریق مهار فعالیت کلسی‌نورین عمل می‌کنند.

Carcinoembryonic antigen (CEA, CD66)

آنتی‌ژن جنینی ـ سرطانی (CEA, CD66): پروتئین غشایی بسیار گلیکوزیله که در سرطان‌های کولون، پانکراس، معده و پستان بروز آن افزایش‌یافته و در نتیجه غلظت آن در سرم زیاد می‌شود. اندازه‌گیری سطح سرمی CEA برای بررسی پاسخ به درمان یا برگشت کارسینوم‌های متاستازی پس از شروع درمان استفاده می‌شود. به‌دلیل آنکه بروز CEA در جنین در بسیاری بافت‌ها به‌طور طبیعی زیاد می‌باشد ولی در بزرگسالان به‌جز در سلول‌های توموری مهار می‌شود، به آن آنتی‌ژن توموری سرطانی ـ رویانی (انکوفتال) نیز می‌گویند.

Caspases

کاسپازها: پروتئازهای درون سلولی که در جایگاه فعالی خود دارای سیستئین هستند و سوبسترای خود را در قسمت پایانه کربوکسیلی بنیان‌های اسید آسپارتیک قطع می‌شکنند. اغلب اجزای آبشار آنزیمی که موجب مرگ سلول در اثر آپوپتوز می‌شوند و هم‌چنین بعضی از شبه

کاسپازها، باعث القای التهاب می‌گردند.

Cathelicidins

کاتلیسیدین‌ها: پلی‌پپتیدهایی هستند که از نوتروفیل‌ها و سدهای پوششی مختلفی تولید و ترشح می‌شوند. این پلی‌پپتیدها در ایمنی ذاتی شامل اثر سمی مستقیم برای میکروارگانیسم‌ها، فعال‌سای لکوسیت‌ها و خنثی‌سازی لیپوپلی‌ساکارید (LPS) نقش دارند.

Cathepsins

کاتپسین‌ها: پروتئازهای تیول و آسپارتیل با اثر بر طیف وسیعی از سوبستراها می‌باشند. کاتپسین‌ها فراوان‌ترین پروتئازهای اندوزوم‌ها در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) هستند و نقش مهمی در تولید قطعه‌های پپتیدی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی برون‌زاد (اگزوژن) که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند، بر عهده دارند.

CD molecules

مولکول‌های مجموعه تمایزگذاری: مولکول‌های سطحی سلول‌ها که در غشای انواع مختلفی از سلول‌های سیستم ایمنی بروز می‌کنند. این مولکول‌ها با شماره‌ای در مجموعه تمایزگذاری (CD) مشخص می‌شوند. در پیوست IV همین کتاب مولکول‌های CD فهرست شده‌اند.

Cell-mediated immunity (CMI)

ایمنی با میانجی‌گری سلول (ایمنی سلولی): نوعی از ایمنی تطبیقی که لنفوسیت‌های T مسئول ایجاد آن هستند. سازوکار دفاعی در مقابل میکروب‌هایی است که در بیگانه‌خوارها زنده مانده‌اند یا سلول‌های غیربیگانه‌خوار را آلوده کرده‌اند. مراحل پاسخ‌های ایمنی سلولی شامل فعال‌کردن ماکروفاژها با واسطه سلول‌های $CD4^+$ T برای برداشت میکروب‌ها و نیز کشتن سلول‌های آلوده با لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ است.

Central tolerance

تحمل مرکزی: نوعی از تحمل به خود که در اعضای لنفوئید مرکزی در نتیجه مرگ یا غیرفعال شدن لنفوسیت‌های نابالغ که در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان می‌دهند، ایجاد می‌شود. تحمل مرکزی از ایجاد لنفوسیت‌های دارای گیرنده با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی که حضور آن‌ها در مغز استخوان یا تیموس محتمل است، جلوگیری می‌کند.

Chédiak-Higashi syndrome

سندرم چدیاک ـ هیگاشی: بیماری نقص ایمنی اتوزومال مغلوب نادر که به علت نقص در گرانول‌های سیتوپلاسمی انواع مختلف سلول‌ها ایجاد می‌شود. این اختلال بر لیزوزوم‌های نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش و سلول‌های کشنده طبیعی تأثیر می‌گذارد. در این بیماران مقاومت در مقابل عفونت‌های چرک‌زا کاهش می‌یابد.

Chemokine receptors

گیرنده‌های کموکاینی: گیرنده‌های سطحی سلول برای کموکاین‌ها که پیام‌های تحریک‌کننده مهاجرت لکوسیت‌ها را انتقال می‌دهند. این گیرنده‌ها اعضای خانواده گیرنده‌های وابسته به پروتئین G که هفت مارپیچ آلفای درون غشایی دارند، هستند.

Chemokines

کموکاین‌ها: خانواده بزرگ سایتوکاین‌های با وزن مولکولی کم، دارای ساختمان مشابه که حرکت لکوسیت‌ها را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها را از خون به بافت‌ها تنظیم می‌نماید.

Chemotaxis

کموتاکسی: حرکت سلول که با شیب (گرادیان) غلظت شیمیایی ماده جاذب، هدایت می‌شود. حرکت لنفوسیت‌ها، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMNs)، مونوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها به درون بافت‌های مختلف اغلب با حرکت در جهت شیب غلظت سایتوکاین‌های با وزن مولکولی کم که کموکاین نام دارند، هدایت می‌گردد.

Chromosomal translocation

جابه‌جایی کروموزومی: اختلالی کروموزومی که در آن قطعه‌ای از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر انتقال می‌یابد. بسیاری از بدخیمی‌های لنفوسیت‌ها همراه با جابه‌جایی کروموزومی است که جایگاه ژن ایمونوگلوبولینمی (Ig) یا ژن گیرنده سلول T (TCR) و قطعه‌های کروموزومی نظیر انکوژن‌های سلولی را در بر می‌گیرد.

Chronic granulomatous disease

بیماری گرانولوماتوز مزمن: بیماری نقص ایمنی ارثی نادر که به علت نقص در ژنی که رمزدهی جزئی از آنزیم

بیگانه‌خواری اکسیداز را عهده‌دار است، ایجاد می‌شود. این آنزیم برای کشتن میکروب‌ها با کمک لکوسیت‌های چندهسته‌ای (PMNs) مورد نیاز است. بیماری با عفونت‌های برگشت‌پذیر درون سلولی باکتریایی و قارچی مشخص می‌شود و اغلب با پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و تشکیل گرانولوما همراه است.

Chronic rejection

رد مزمن پیوند: نوعی از رد پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) که با فیبروز، همراه با از دست دادن طبیعی عضو پیوندی در دوره زمانی طولانی مشخص می‌شود. در بسیاری از موارد پدیده اصلی آسیب شناختی در رد مزمن، انسداد رگ‌های پیوندی است که به علت تکثیر سلول‌های عضلات صاف رگ‌ها ایجاد می‌شود و به آن آرتریواسکلروز پیوند گفته می‌شود.

c-Kit ligand (stem cell factor)

لیگاند c-Kit (عامل سلول بنیادی): پروتئین لازم برای خون‌سازی در مراحل اولیه تکامل سلول‌های T در تیموس و تکامل ماست‌سل‌ها. لیگاند c-Kit در انواع غشایی (متصل به غشا) و محلول از سلول‌های بستر مغز استخوان و تیموس تولید می‌شود و به گیرنده‌های غشایی تیروزن کیناز c-Kit در سلول‌های بنیادی چندتوانه متصل می‌شود.

Class I major histocompatibility complex (MHC) molecule

مجموعه اصلی سازگاری بافتی کلاس I: یکی از دونوع پروتئین‌های غشایی دو رشته‌ای ناهمسان چندشکلی (هترودایمر پلی‌مورفیک) که به قطعه‌های پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) متصل می‌شود و همراه آن‌ها برای شناسایی با سلول‌های T عرضه می‌شود. مولکول‌های MHC کلاس یک به‌طور معمول پپتیدهایی با منشأ سیتوپلاسم را عرضه می‌کنند.

Class II major histocompatibility complex (MHC) molecule

مجموعه اصلی سازگاری بافتی کلاس II: یکی از دو نوع پروتئین‌های غشایی دو رشته‌ای ناهمسان چندشکلی که به قطعه‌های پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل شده و همراه آن‌ها برای شناسایی توسط سلول‌های T عرضه می‌شوند. مولکول‌های MHC کلاس II به‌طور معمول پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی (برون‌زاد) را که به درون وزیکول‌های فاگوسیتی یا اندوسیتوزی بلعیده شده‌اند، عرضه می‌کنند.

Class II vesicle (CIIV)

وزیکول کلاس II (CIIV): نوعی اندامک متصل به غشا که در سلول‌های B موش مشخص شده است و در مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس II نقش دارد. CIIV مشابه محفظه MHC کلاس II [MHC class II comportment II (MIIC)] در دیگر سلول‌ها است و حاوی همه اجزای لازم برای تشکیل مجموعه آنتی‌ژن پپتیدی و مولکول MHC نوعی دو، یعنی آنزیم‌های برش آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مولکول‌های کلاس دو، زنجیره نامتغیر و HLA-DM می‌باشد.

Classical macrophage activation

فعال‌شدن معمول (کلاسیک) ماکروفاژ: فعال‌شدن ماکروفاژ با اینترفرون گاما، سلول‌های T_H1 و لیگاندهای TLR موجب فنوتایپ پیش‌التهابی و میکروب‌کشی در ماکروفاژ می‌شوند. ماکروفاژهایی که به‌طور کلاسیک فعال شده‌اند هم‌چنین ماکروفاژهای M1 نیز خوانده می‌شوند.

Classical pathway of complement activeation

مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان: از مسیرهای فعال‌سازی سیستم کمپلمان که شروع آن با اتصال جزء اول کمپلمان یعنی C1، به مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و القای آبشار پروتئولیتیک پروتئین‌های بعدی سیستم کمپلمان است. مسیر کلاسیک بازوی اجرایی سیستم ایمنی هومورال است که میانجی‌های التهابی، عوامل تسهیل بلع برای بیگانه‌خوارهای آنتی‌ژن‌ها و مجموعه تخریب سلولی را تولید می‌کنند.

Clonal anergy

بی‌پاسخی (آنرژی) رده سلولی: حالتی که به‌طور تجربی از پاسخ یک رده سلول T ایجاد می‌شود. علت بروز ناکارایی، شناسایی آنتی‌ژن در غیاب پیام‌های کمک تحریکی لازم برای فعال شدن سلول T می‌باشد. بی‌پاسخی رده سلولی، الگویی از سازوکارهای تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی

می‌باشد و در مورد سلول‌های B نیز صادق است.

Clonal deletion

حذف کلونال (رده سلولی): سازوکار تحمل لنفوسیتی که در آن سلول T نابالغ در تیموس یا سلول B نابالغ در مغز استخوان دچار مرگ سلولی در نتیجه شناسایی آنتی‌ژن‌های فراوان در اعضای لنفوئید مرکزی می‌گردد.

Clonal expansion

تکثیر و توسعه کلونال (رده سلولی): افزایش تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن که پیامد تحریک و تکثیر سلول‌های T مبتدی با آنتی‌ژن می‌باشد، توسعه رده سلولی در بافت‌های لنفوئید روی داده و برای تولید کافی لنفوسیت‌های اجرایی اختصاصی آنتی‌ژن از پیش‌سازهای مبتدی کمیاب برای ریشه کنی عفونت‌ها نیاز می‌باشد.

Clonal ignorance

بی‌اعتنایی: نوعی از بی‌پاسخی لنفوسیتی که در آنتی‌ژن‌های خودی در سیستم ایمنی نادیده گرفته می‌شوند. هر چند که لنفوسیت اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها زنده و کارا می‌باشند.

Clonal selection hypothesis

فرضیه گزینش کلونال (رده): یک اصل اساسی در سیستم ایمنی ـ از حالت فرضیه خارج شده است ـ که براساس آن هر فرد دارای رده‌های لنفوسیتی بسیار زیادی است که هر رده از پیش‌سازهای مشخص ایجاد می‌شود و قادر به شناسایی و پاسخ به شاخص آنتی‌ژنی خاص می‌باشد. وقتی آنتی‌ژن وارد بدن می‌شود، رده اختصاصی از پیش تشکیل شده را گزینش و آن را فعال می‌سازد.

Collectins

کالکتین‌ها: خانواده‌ای از پروتئین‌ها شامل لکتین متصل‌شونده به مانوز (MBL) که مشخصه آن‌ها حضور یک دمین شبه کلاژن و یک دمین لکتینی (متصل‌شونده به کربوهیدرات) است. کالکتین‌ها نقش مهمی در سیستم ایمنی ذاتی در نقش گیرنده شناسایی‌کننده الگوی میکروبی بر عهده دارند و با اتصال به C1q سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند.

Colony-stimulating factors (CSFs)

عوامل محرک رده سلولی: سایتوکاین‌هایی هستند که سبب افزایش و تمایز سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان می‌شوند. عوامل محرک رده سلولی برای بلوغ گلبول‌های قرمز خون گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌هاو لنفوسیت‌ها ضروری می‌باشد. عوامل محرک روده مونوسیتی و گرانولوسیتی (GM-CSF)، عامل محرک رده گرانولوسیت (G-CSF) و IL-3 نمونه‌هایی از این نوع عوامل هستند.

Combinatorial diversity

تنوع ترکیبی: تنوع ترکیبی، ترکیب‌ها بسیار متفاوت از قطعات V، D و J می‌باشد که در نتیجه بازآرایی DNA در محل ژن‌های ایمونوگلوبولینی (Ig) و گیرنده سلولی T (TCR) در هنگام تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌شود. تنوع ترکیبی یکی از سازوکارهای تولید ژن‌های گیرنده متفاوت آنتی‌ژنی (تنوع) از تعداد محدودی قطعات ژنی DNA می‌باشد.

Complement

کمپلمان: سیستمی متشکل از پروتئین‌های سرمی یا غشایی که تعامل آن‌ها با یکدیگر و با دیگر مولکول‌های سیستم ایمنی منجر به تولید آثار اجرایی مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌گردد. مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، مسیر آلترناتیو سیستم کمپلمان با سطوح بیگانه میکروبی و مسیر لکتین با اتصال به میکروب‌ها فعال می‌شوند. این مسیرها آبشاری از آنزیم‌های پرتئولیتیک را ایجاد می‌کنند که میانجی‌های التهابی و اپسونین‌ها را تولید می‌نمایند. هر سه مسیر منجر به تشکیل مجموعه انتهایی تخریب‌کننده سلولی می‌شود که وارد غشای سلول‌ها می‌گردد.

Complement receptor type 1 (CR1)

گیرنده نوع یک کمپلمان: گیرنده با میل پیوندی زیاد برای قطعات C3b و C4b کمپلمان بیگانه‌خوارها از CR1 برای بلعیدن ذرات پوشیده با C3b یا C4b استفاده می‌نمایند. CR1 بر سطح اریتروسیت‌ها برای پاک‌سازی مجموعه ایمنی از گردش خون به کار می‌رود. CR1 هم‌چنین تنظیم‌کننده فعال‌سازی کمپلمان نیز می‌باشد.

Complement receptor type 2 (CR2)

گیرنده نوع دو کمپلمان: گیرنده‌ای که در غشای سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک فولیکولی وجود دارد. این گیرنده به قطعه‌های شکسته‌شده C3 یعنی C3d، C3dg و iC3b متصل می‌شود. گیرنده نوع دو کمپلمان (CR2 پاسخ‌های

سیستم ایمنی هومورال را تحریک می‌کند و این عمل را با دو روند افزایش فعال‌سازی سلول‌های B با آنتی‌ژن و افزایش به دام انداختن مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایا به انجام می‌رساند. CR2 گیرنده EBV نیز می‌باشد.

Complementarity-determining regions (CDR)

ناحیه تعیین مکمل بودن: قطعه‌های کوتاه پروتئین‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و گیرنده سلول T (TCR) که حاوی بیش‌ترین توالی‌های متغیر در بین آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های سلول T مختلف می‌باشند و با آنتی‌ژن تماس می‌یابند. این قطعات را هم‌چنین نواحی بسیار متغیر نیز می‌نامند. سه نوع CDR در گیرنده آنتی‌ژنی Ig یا TCR را به‌وجود می‌آورند. این قطعه‌های متغیر، ساختمان حلقه‌ای دارند که در کنار یکدیگر ساختاری را ایجاد می‌نمایند که مکمل ساختمان سه‌بعدی آنتی‌ژن هستند.

Congenic mouse strains

نژادهای کانژنیک موش: نژاد موش خالص (Inbred) که در همه جایگاه‌های ژنتیکی به‌جز در ناحیه انتخاب‌شده در آن نژاد مشابه هستند. این نژادها از طریق آمیزش با والدین (Back-crossbreeding) و انتخاب برای صفتی مشخص ایجاد می‌شوند. از نژادهای کانژنیک که با یکدیگر فقط در یک آلل به‌خصوص MHC تفاوت دارند، در مشخص کردن عمل مولکول‌های MHC استفاده زیادی شده است.

Congenital immunodeficiency

نقص ایمنی مادرزادی: نوعی نقص ژنتیکی که در آن نقص به ارث رسیده در بعضی از عوامل سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی موجب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها می‌شود. نقص ایمنی مادرزادی اغلب در اوایل دوران نوزادی و کودکی و یا در موارد نادر بعدتر بروز می‌یابد. نقص ایمنی اولیه معادل واژه نقص ایمنی مادرزادی است.

Constant (c) region

ناحیه ثابت: ناحیه‌ای از زنجیره پلی‌پپتیدی ایمونوگلوبولین (Ig) یا گیرنده سلول T (TCD) که توالی آن در رده‌های مختلف ثابت است و در اتصال به آنتی‌ژن دخالت ندارد.

Contact sensitivity

حساسیت تماسی: ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت دیررس با میانجی‌گری سلول T در پوست پس از تماس با مواد شیمیایی است. مواد شیمیایی برانگیزاننده ازدیاد حساسیت تماسی به پروتئین‌های خودی یا مولکول‌های موجود در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل شده و آن‌ها را تغییر می‌دهند. بنابراین موجب شناسایی آن‌ها با سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ می‌شوند.

Coreceptor

گیرنده کمکی: گیرنده سطحی لنفوسیتی که همزمان با اتصال ایمونوگلوبولینی غشایی (Ig) یا گیرنده سلول T (TCR)، به آنتی‌ژن متصل می‌شود و پیام لازم برای فعال‌سازی بهینه لنفوسیتی را ارسال می‌کند. مولکول‌های CD4 و CD8، گیرنده‌های کمکی سلول T هستند که همزمان با اتصال گیرنده اصلی (TCR)، به بنیان‌های پلی‌مورف MHC و پپتید آنتی‌ژن، به دو قسمت‌های غیرپلی‌مورف مولکول MHC می‌چسبند. گیرنده نوع دوم کمپلمان (CR2) گیرنده کمکی روی سلول‌های B است که همزمان با اتصال ایمونوگلوبولین غشایی به آنتی‌ژن به دیگر نواحی آنتی‌ژن که با کمپلمان پوشیده شده متصل می‌شود.

Costimulator

کمک محرک: مولکولی سطحی یا مترشحه از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که محرک (پیام دوم) لازم برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی، علاوه بر آنتی‌ژن را فراهم می‌کند. از مشخص شده‌ترین محرک‌های کمکی مولکول‌های B7 (CD80 و CD86) روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن است که به مولکول‌های CD28 غشای سلول‌های T متصل می‌شود.

CpG nucleotides

نوکلئوتیدهای CpG: توالی‌های سیتیدین ـ گوانین غیرمتیله که در DNA باکتریایی وجود داشته و با TLR-9 شناسایی می‌شوند و ویژگی‌های همیار را برای سیستم ایمنی پستانداران دارد. این توالی‌ها در کارایی واکسن‌های DNA نیز اهمیت دارند.

C-reactive protein (CRP)

پروتئین واکنش‌گر با پروتئین C: عضوی از خانواده پروتئین‌های پلاسمایی پنتراکسین که در پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل عفونت‌های باکتریایی دخالت دارد. CRP نوعی پروتئین مرحله حاد است که به کپسول باکتری‌های

پنوموکوکی متصل می‌شود. CRP به C1q نیز متصل و موجب فعال‌شدن کمپلمان می‌شود، یا در برهم‌کنش با گیرنده‌های فاگوسیتی C1q باعث تسهیل بیگانه‌خواری (اپسونین) می‌گردد.

Crossmatching

تعیین سازگاری متقاطع: آزمایش غربالگری که برای به حداقل رساندن احتمال رد پیوند صورت می‌گیرد. در این آزمایش بیمار نیازمند پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) از نظر حضور آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته‌شده علیه آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های دهنده (آنتی‌ژن‌های MHC) مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این آزمایش سرم فرد گیرنده با لکوسیت‌های دهنده مورد نظر مخلوط می‌شود و به آن کمپلمان اضافه می‌شود و تخریب سلولی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

Cross-presentation

عرضه متقاطع: سازوکاری که در آن سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، لنفوسیت T سلول‌کش $CD8^+$ مبتدی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های سلول هدف (سلول آلوده به ویروس یا سلول سرطانی) را فعال می‌سازد. عرضه متقاطع برای مثال وقتی اتفاق می‌افتد که سلول آلوده (اغلب دچار آپوپتوز) را سلول **سلول دندریتیک** برداشت و پردازش می‌کند و برخلاف روش معمول آنتی‌ژن‌های بلعیده شده که در کنار مولکول‌های MHC کلاس یک عرضه می‌گردند. سلول‌های دندریتیک همچنین کمک محرک‌هابرای فعال‌سازی سلول‌های T را فراهم می‌کند. به عرضه متقاطع همچنین آماده‌سازی متقاطع گفته می‌شود.

C-type lectin

لکتین نوع C: عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات وابسته به کلسیم که بسیاری از آن‌ها نقش مهمی در ایمنی ذاتی و تطبیقی بر عهده دارند. برای مثال، لکتین‌های نوع C محلول (مانند لکتین متصل‌شونده به مانوز، دکتین‌ها، کالکتین‌ها و فیکولین‌ها) به ساختارهای کربوهیدراتی میکروبی متصل‌شده و میانجی بیگانه‌خواری و فعال‌شدن کمپلمان می‌باشند.

Cutaneous immune system

سیستم ایمنی جلدی: مجموعه تخصص یافته از سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست که فعالیت آن تشخیص و پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی است که از پوست وارد می‌شوند. اجزای سیستم ایمنی جلدی شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس، لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیوم و لنفوسیت‌های ناحیه درم می‌شود.

Cyclosporine

سایکلوسپورین: داروی سرکوب‌گر ایمنی که برای جلوگیری از رد پیوند با مهار رونویسی ژن سایتوکاین از سلول‌های T عمل می‌نماید. سایکلوسپورین (همچنین به نام سایکلوسپورین A) به پروتئین سایتوزولی با نام سایکلوفیلین متصل می‌شود. مجموعه ایجادشده به کلسی‌نورین متصل گردیده و فعالیت آن رامهار می‌کند. بنابراین از فعال‌سازی و انتقال عوامل هسته‌ای و عوامل رونویسی NFAT جلوگیری می‌کند.

Cytokines

سایتوکاین‌ها: پروتئین‌های تولیدی از انواع مختلفی از سلول‌ها که واکنش‌های ایمنی و التهابی را تسهیل می‌نمایند. سایتوکاین‌ها میانجی‌های اصلی در ارتباط بین سلول‌های سیستم ایمنی هستند.

Cytotoxic (or cytolytic T lymphocyte (CTL)

لنفوسیت T سلول‌کش (سایتوتوکسیک) (CTL): نوعی از لنفوسیت‌ها که عمل اجرایی اصلی آن‌ها شناسایی و کشتن سلول‌های میزبان آلوده به ویروس یا میکروب‌های درون سلولی می‌باشد. سلول‌های CTL به‌طور معمول مولکول‌های CD8 را بروز می‌دهند و پپتیدهای میکروبی را همراه با مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL)، سلول‌های هدف را با آزادسازی گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی آنزیم‌هایی که روند آپوپتوز را فعال ساخته و همچنین پروتئین‌هایی که ورود آنزیم‌های مزبور را به درون سلول هدف تسهیل می‌نمایند، از بین می‌برند.

Damage-associated molecular patterns (DAMPs)

الگوهای مولکولی همراه با آسیب (DAMPs): مولکول‌های درونزا که از سلول‌های آسیب‌دیده یا در حال مرگ متصل به گیرنده‌های شناساگر الگو، تولید یا رها می‌شوند و محرک پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند. پروتئین HMGB1، ATP خارج سلولی و اسید اوریک مثال‌هایی از این‌گونه

پروتئین‌ها محسوب می‌گردند.

Dectins

دکتین‌ها: از انواع گیرنده‌های شناساگر الگو که بر روی سلول‌های دندریتیکی که کربوهیدرات‌های دیواره سلولی سلول قارچی را شناسایی نموده‌اند، بارز می‌شوند. این گیرنده‌ها مسیرهای انتقال پیامی را که موجب التهاب و افزایش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شوند را القا می‌نمایند.

Defensins

دفنسین‌ها: پپتیدهای حاوی مقادیر زیاد سیستئین که از سلول‌های اپی‌تلیال سدها در پوست، روده، ریه و دیگر بافت‌ها تولید می‌شوند. هم‌چنین این پپتیدها که در گرانول‌های نوتروفیل‌ها هم وجود دارند. در نقش آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف باعث از بین رفتن انواع گوناگونی از باکتری‌ها و قارچ‌ها می‌شوند. سنتز مولکول‌های مدافع در پاسخ به تحریک گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر گیرنده‌های شبه Toll و سایتوکاین‌های التهابی (IL-1 و TNF) افزایش می‌یابد

Delayed-type hypersensitivity (DTH)

ازدیاد حساسیت دیررس: واکنش ایمنی که در آن فعالیت ماکروفاژها با میانجی‌گری سلول‌های T و التهاب، موجب آسیب بافتی می‌شود. واکنش ازدیاد حساسیت دیررس به تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن‌ها، اغلب آزمایشی برای ارزیابی میزان فعالیت ایمنی سلولی است (به‌طور مثال استفاده از PPD برای بررسی ایمنی به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس).

Dendritic cells

سلول‌های دندریتیک (DCs): سلول‌های مشتق از مغز استخوان که در بافت‌های لنفوئید و اپی‌تلیال دیده می‌شوند و از نظر شکل ظاهری با زوائد نازک غشایی مشخص می‌شوند. انواع متعددی از سلول‌های دندریتیک با کارکردهای متفاوت وجود دارد. سلول‌های دندریتیک (DCs) فعال‌شده در نقش سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای لنفوسیت‌های T عمل نموده و برای آغاز پاسخ ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن پروتئینی حایز اهمیت می‌باشند. سلول‌های دندریتیک (DCs) نابالغ برای القای تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی مورد نیاز می‌باشند.

Desensitization

حساسیت‌زدایی: روش درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی‌ها) که شامل تجویز مکرر مقادیر کم آنتی‌ژن به افراد دچار آلرژی می‌باشد. این فرآیند اغلب از واکنش‌های شدید آلرژیک هنگام تماس بعدی با آنتی‌ژن در محیط جلوگیری می‌کند، گرچه هنوز سازوکار این فرآیند به خوبی شناخته شده نیست.

Determinant

شاخص آنتی‌ژن: قسمت اختصاصی هم آنتی‌ژن بزرگ است که آنتی‌بادی به آن قسمت متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که سلول T آن‌ها را شناسایی می‌کند، شاخص قسمتی از پپتید است که به مولکول MHC متصل می‌شود و گیرنده لنفوسیت T مجموعه را شناسایی می‌کند. به‌عبارتی معادل اپی‌توپ آنتی‌ژنی.

Diacylglycerol (DAG)

دی آسیل گلیسرول: مولکول انتقال پیام متصل به غشا که پس از هیدرولیز ۴ و ۵ دی فسفات فسفاتیدیل اینوزیتول (PIP2) (فسفولیپید لنفوسیت‌ها) با اثر فسفولیپاز C ($PLC\gamma 1$) هنگام فعال‌شدن لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود. عمل اصلی دی آسیل گلیسرول فعال‌کردن آنزیمی موسوم به پروتئین کیناز C (PKC) است که در تولید عوامل رونویسی فعال شرکت می‌نماید.

DiGeorge syndrome

سندرم دی‌جرج: نقص انتخابی سلول‌های T به علت نقص مادرزادی در تکامل تیموس، غدد پاراتیروئید و دیگر ساختارهای ایجادشده از بن‌بست‌های حلقی سوم و چهارم می‌باشد.

Direct antigen presentation (or direct allorecognition)

عرضه مستقیم آنتی‌ژن (یا شناسایی مستقیم آلوژن): عرضه مولکول‌های MHC آلوژن سطح سلول توسط سلول‌های عرضه‌کننده بافت پیوندشده به سلول‌های T گیرنده پیوند که منجر به فعال‌شدن سلول‌های T واکنش‌گر با غیر خودی بدون نیاز به پردازش می‌شود. در شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC بیگانه TCR معمولی که پپتید خارجی را همراه مولکول MHC خودی شناسایی می‌کند، می‌تواند با مولکول MHC آلوژن به همراه پپتید واکنش متقاطع می‌شناسد. عرضه مستقیم تا اندازه‌ای مسئول پاسخ شدید سلول T به آلوگرافت است.

Diversity

تنوع: حضور تعداد زیـادی از لنـفوسیت‌ها بـا ویـژگی‌های آنتی‌ژنی متفاوت در هر فرد می‌باشد. تنوع، ویژگی اساسی سیستم ایمنی تطبیقی بوده و در نتیجه متغیربوده ساختمان جایگاه اتصال آنتی‌ژنی در گیرنده‌های لنـفوسیتی مـی‌باشد (آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های سلول T).

Diversity (D) segments

قطعات تنوع: توالی‌های کوتاهی که بین قطعات ژنی V و C در زنجیره سنگین Ig و قطعات ژنـی β و γ در YCR قـرار دارد و به همراه قطعات V و J در جریان تکامل لنفوسیت‌ها بازآرایـی مـی‌شوند. DNA بـازآرایـی شـده VDJ، انـتهای کربوکسیلی ناحیه V در گیرنده آنتی‌ژنی را رمزدهی می‌کند که شامل سومین ناحیه بسیار متغیر (CDR) نیز می‌باشد. اسـتفاده تـصادفی از قـطعات D نـقش مـهمی در تـنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی دارد.

DNA vaccine

واکسن DNAدار: واکسن‌های تشکیل شـده از پـلاسمید باکتریایی که حاوی cDNA رمـزدهنده آنـتی‌ژن پـروتئینی است. نحوه عمل احتمالی واکسن‌های DNAدار بـه‌علت آلوده‌سازی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با پلاسمید و بیان پـپتیدهای ایـمونوژن است کـه پـاسخ‌های ایـمنی را بـر مـی‌انگـیزند. هـم‌چنین DNA پـلاسمیدی دارای نوکلئوتیدهای CpG است که در نقش هـمیار قـوی عـمل می‌کنند.

Double-negative thymocyte

تیموسیت دوگانه منفی: زیرگروهی از سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) هستند که دارای CD4 یا CD8 نمی‌باشند. بیش‌تر سلول‌های دوگانه منفی در مراحل اولیه تکامل هستند و دارای هر دو CD4 و CD8 خواهند بود و سپس به سلول‌های T دارای CD4 یـا CD8 تـبدیل می‌شوند.

Double-positive thymocyte

تیموسیت دوگانه مثبت: زیرگروهی از سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) هستند که در مرحله میانی تکـاملی قـرار دارنـد و دارای مـولکول‌های CD4 و CD8 می‌باشند. تیموسیت‌های دوگانه مثبت که گیرنده‌های سلول T را نـیز بـیان مـی‌کنند، در مـعرض فـرآیـند گـزینش قـرار می‌گیرند. سلول‌هایی که در مرحله انتخاب زنـده مـی‌مانند بـالغ مـی‌شوند و بـعد دارای مـولکول‌های CD4 یـا CD8 خواهند شد.

E2A

E2A: نوعی عامل رونویسی کـه بـا EBF در مـتعهدشدن پیش‌سازهای لنفوئیدی بـرای تـبدیل بـه لـنفوسیت‌های B همکاری دارد.

EBF

EBF: نـوع عـامل رونـویسی کـه بـا E2A در مـتعهدشدن پیش‌سازهای لنفوئیدی بـرای تـبدیل بـه لـنفوسیت‌های B همکاری دارد.

Ectoparasites

انگل‌های سطحی: انگل‌هایی مثل کنه‌ها و جرب‌ها کـه در سطح بدن حیوانات زندگی می‌کنند هم سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش مهمی را در حفاظت علیه انگل‌های سطحی بر عهده دارند و هم به‌طور معمول در مراحل لاروی، ایـن انگل‌ها را از بین می‌برند.

Effector cells

سلول‌های اجرایی: سلول‌هایی کـه کـارهای اجـرایـی را در هنگام پاسخ ایمنی به انجام می‌رسانند. این کارهای اجرایی از قبیل ترشح سایتوکاین‌ها (به‌طور مـثال از سـلول‌های T کـمکی)، کشـتن مـیکروب‌ها (بـا مـاکـروفاژها)، کشـتن سلول‌های میزبان آلوده به میکروب‌ها (با لنفوسیت‌های T سـلول کش) یـا تـرشح آنـتی‌بادی‌ها (در نـقش مـثال از سلول‌های B تمایز یافته) می‌باشد.

Effector phase

مرحله اجـرایـی: مـرحـله‌ای پس از مـراحـل شـناسایی و فعال‌شدن در پاسخ ایمنی که در آن آنتی‌ژن خارجی نابود یا غیرفعال می‌شود. برای مثال در پـاسخ هـومورال، مـرحـله اجرایی با فعال‌شدن کـمپلمان و یـا فـاگـوسیتوز بـاکـتری پوشیده‌شده از آنتی‌بادی و کمپلمان می‌باشد.

Endosome

انـدوزوم: وزیکـول درون سـلولی مـتصل بـه غشـا کـه پروتئین‌های خارج سلولی در زمان پردازش آنتی‌ژن به درون آن کشیده می‌شوند. اندوزوم‌ها pH اسیدی دارند و حاوی آنزیم‌های پـرتئولیتیک شکـننده پـروتئین‌ها بـه پـپتیدهایی مـی‌باشند کـه بـه مـولکول‌های MHC کـلاس II مـتصل

می‌شوند. زیرگروهی از اندوزوم‌های دارای مقادیر زیاد مولکول‌های MHC کلاس II که MHC نامیده می‌شوند، نقش خاصی در مسیر پردازش و عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC کلاس II بر عهده دارند.

Endotoxin

اندوتوکسین: جزئی از دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی - لیپوپلی ساکارید (LPS) نیز گفته می‌شود - که از باکتری در حال مرگ جدا شده و موجب تحریک بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. این پاسخ‌ها شامل ترشح سایتوکاین‌ها، برانگیختن فعالیت‌های میکروب‌کشی ماکروفاژها و بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی در سطح اندوتلیوم می‌باشد. اندوتوکسین شامل اجزای لیپیدی و کربوهیدراتی (پلی‌ساکاریدی) است.

Enhaancer

افزاینده: توالی‌های نوکلئوتیدی که نقش تنظیم‌کنندگی در ژن‌ها دارند و در فرادست (upstream) یا فرودست (downstream) راه‌انداز ژنی (پروموتر) قرار می‌گیرند. عوامل رونویسی به آن‌ها متصل می‌شوند و فعالیت رونویسی ژنی را افزایش می‌دهند. در سلول‌های سیستم ایمنی تقویت‌کننده‌ها مسئول تلفیق پیام‌های سطحی سلولی هستند که منجر به رونویسی از ژن‌ها رمزدهنده بسیاری از پروتئین‌های اجرایی (مانند سایتوکاین‌ها) در پاسخ ایمنی می‌گردند.

Envelope glycoprotein (Env)

گلیکوپروتئین پوشش ویروس: گلیکوپروتئین‌های غشایی که از رتروویروس‌ها رمزدهی می‌شوند. این گلیکوپروتئین‌ها در غشای پلاسمایی سلول‌های آلوده و در پوشش غشایی ذرات ویروسی که از سلول‌های میزبان تولید می‌شوند، بروز می‌کنند. پروتئین‌های پوشش ویروسی (Env) اغلب برای فعالیت عفونت‌زایی ویروس لازم هستند. پروتئین‌های پوشش در HIV عبارتند از: gp41 که به CD4 و gp120 که به گیرنده‌های کموکاینی در سلول‌های T انسانی می‌چسبند و باعث ادغام غشاهای ویروسی و سلول‌های T می‌شوند.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

سنجش ایمنی با واکنش‌گر متصل به سطح جامد یا آنزیم (آلایزا): روش اندازه‌گیری کمی با واکنش‌گرهایی (به‌طور مثال آنتی‌ژن) که به سطح جامد متصل شده‌اند و با استفاده از آنتی‌بادی که به‌صورت کووالان به آنزیم متصل شده است. مقدار آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن متصل می‌شود متناسب با مقدار آنتی‌ژن موجود است و پس از افزودن سوبسترای بی‌رنگ تحت تأثیر آنزیم متصل به آنتی‌بادی فرآورده رنگی تولید می‌شود. سنجش رنگ تولیدشده با اسپکتروفتومتر مقدار آنتی‌بادی تعیین گردیده و این مقدار متناسب با میزان آنتی‌ژن است (بازگشت به پیوست یک).

Eosinophil

ائوزینوفیل: گرانولوسیت با منشأ مغز استخوانی که در واکنش مرحله دیررس ازدیاد حساسیت زودرس به تعداد فراوان در ارتشاحات التهابی وجود دارد و در فرآیند بیماری‌زایی در آلرژی دخالت می‌نماید. ائوزینوفیل‌ها در پاسخ دفاعی علیه انگل‌های خارج سلولی از جمله کرم‌ها نقش مهمی دارند.

Epitope

اپی‌توپ (شاخص آنتی‌ژن): قسمت اختصاصی مولکول‌های بزرگ آنتی‌ژن که آنتی‌بادی به آن می‌چسبد در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که سلول‌های T آن‌ها را شناسایی می‌کنند. اپی‌توپ قسمت پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا امکان شناسایی آن با گیرنده سلول T (TCR) فراهم شود. اپی‌توپ واژه معادل شاخص آنتی‌ژنی است.

Epstein-Barr virus (EBV)

ویروس اپشتین - بار: ویروس DNA دار دو رشته‌ای از خانواده هرپس ویروس‌ها که عامل ایجاد بیماری مونونوکلئوز عفونی است. این ویروس همراه برخی بدخیمی‌های سلول B و کارسینومای نازوفارنکس نیز مشاهده شده است. EBV و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال را با اتصال اختصاصی به گیرنده نوع دوم کمپلمان CR2 (CD21) آلوده می‌کند.

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

انسفالومیلیت خودایمنی تجربی: مدل حیوانی برای بیماری مالتیپل اسکلروز، نوعی بیماری خودایمن ناشی از از بین رفتن میلین سیستم اعصاب مرکزی، EAE در جوندگان با

ایمن نمودن حیوان با اجزای غلاف میلین (مانند پروتئین پایه‌ای میلین) اعصاب همراه همیار ایجاد میگردد. نقش اصلی در ایجاد بیماری را سلول‌های T $CD4^+$ ترشح‌کننده سایتوکاین که برای پروتئین‌های غلاف میلین اختصاصی هستند، بر عهده دارند.

Fab (fragment, antigen-binding)

Fab (قطعه متصل‌شونده به آنتی‌ژن): قطعه‌ای حاصل از مولکول IgG که شامل یک زنجیره سبک کامل همراه با دمین متغیر (VH) و اولین دمین ثابت (CHI) زنجیره سنگین می‌باشد. قطعه Fab امکان اتصال تک‌ظرفیتی به آنتی‌ژن را دارد ولی به گیرنده‌های Fc برای IgG یا کمپلمان متصل نمی‌شود. بنابراین قطعات Fab در تحقیقات و کاربردهای بالینی هنگامی که اتصال آنتی‌ژن بدون اعمال فعال‌سازی یا اجرایی مورد نظر است، استفاده می‌شوند. اما قطعه Fab′ افزون بر قسمت‌های فوق دارای ناحیه لولای یکی از زنجیره‌های سنگین نیز می‌باشد.

$F(ab)_2$' fragment

قطعه $F(ab)_2'$: قطعه‌ای حاصل از مولکول‌های IgG می‌باشد که دو زنجیره سنگ کامل و دمین متغیر (VH)، اولین دمین ثابت (CHI) و ناحیه لولا از دو زنجیره سنگین را دارد. قطعات $F(ab)_2'$ قسمت اتصال به آنتی‌ژن مولکول IgG را به‌صورت دست‌نخورده دارند ولی نمی‌توانند به کمپلمان یا گیرنده‌های IgG Fc متصل شوند. از این قطعات در تحقیقات و کاربردهای درمانی هنگامی که اتصال آنتی‌ژن مورد نظر است و اعمال اجرایی آنتی‌بادی مطلوب نمی‌باشد، استفاده می‌شود.

Fas (CD95)

Fas (CD95): نوعی گیرنده مرگ از خانواده گیرنده‌های TNF که در غشای سلول‌های T و بسیاری از انواع دیگر سلول‌ها بروز می‌کند و آبشار پیام‌رسانی را که منجر به مرگ آپوپتوزی سلول می‌شود، آغاز می‌نماید. مسیر مرگ با اتصال Fas به لیگاند Fas که در سطح سلوله‌های T فعال شده قرار دارد، شروع می‌شود. مرگ لنفوسیت‌ها با واسطه Fas برای نگهداری و برقراری تحمل خودی اهمیت دارد. جهش در ژن Fas عامل بسیاری خودایمن سیستمی است.

Fas ligand (CD95 ligand)

لیگاند Fas (لیگاند CD95): پروتئین غشایی عضو خانواده پروتئین‌های TNF که در سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌کند. لیگاند Fas به مولکول Fas می‌چسبد و سبب تحریک مسیر انتقال پیام مرگ‌زای سلولی با آپوپتوز سلول‌های بروزدهنده Fas می‌شود. جهش در ژن لیگاند Fas موجب بیماری خودایمنی منتشر (سیستمی) در موش می‌شود.

Fc (fragment, crystalline)

Fc (قطعه کریستالیزه‌شونده): قطعه‌ای از مولکول IgG که شامل قسمت‌های پایانه کربوکسیلی و زنجیره سنگین آنتی‌بادی است که با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل هستند. هم‌چنین Fc برای توصیف ناحیه‌ای از مولکول Ig به‌کار می‌رود که اعمال اجرایی را به‌وجود می‌آورد. این کار از طریق اتصال به گیرنده‌های سطحی سلول با پروتئین C1q کمپلمان انجام می‌شود (نواحی Fc این نام را برای تمایل به کریستالیزه‌شدن در محلول گرفته‌اند).

Fc receptor

گیرنده Fc: گیرنده سطحی سلول که ویژگی اتصال به پایانه کربوکسیلی مولکول آنتی‌بادی (Ig) را دارد. گیرندههای Fc مجموعه پروتئین‌های چندزنجیره‌ای هستند که شامل اجزای انتقال پیام و اجزای متصل‌شونده به ایمونوگلوبولین می‌باشند. انواع متعددی از گیرنده‌های Fc وجود دارد و شامل گیرنده‌های اختصاصی برای ایزوتایپ‌های مختلف IgG، IgE و IgA می‌باشند. گیرنده‌های Fc عامل ایجاد بسیاری از فعالیت‌هایی هستند که با واسطه سلول‌ها و وابسته به آنتی‌بادی می‌باشند و شامل بیگانه‌خواری آنتی‌ژن‌های متصل به آنتی‌بادی، فعال‌کردن ماست‌سل‌های القاشده با آنتی‌ژن و هدف‌گیری و فعال‌کردن سلول‌های کشنده طبیعی (NK) هستند.

FcεR1

گیرنده زنجیره اپسیلن نوع یک: گیرنده با میل پیوندی زیاد برای پایانه کربوکسیلی ناحیه ثابت مولکول‌های IgE این گیرنده در غشای ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها بروز می‌کند. مولکول FcεR1 سطح ماست‌سل‌ها به‌طورمعمول با IgE اشغال می‌شود و آنتی‌ژن با اتصال به دو مولکول IgE متصل به گیرنده Fcε، ماست‌سل را فعال می‌کند و واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس را بر می‌انگیزد.

Fcγ receptor (FcγR)

گیرنده ناحیه ثابت زنجیره گاما: گیرنده سطحی سلول که برای اتصال به پایانه کربوکسیلی ناحیه ثابت مولکول‌های IgG اختصاصی است. انواع متعدد از گیرنده‌های Fcγ وجود دارد. گیرنده نوع یک ناحیه ثابت زنجیره گاما (FcγRI) که میل پیوندی زیادی دارد و سبب تقویت بیگانه‌خواری با میانجی‌گری ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌شود. FcγRIIB با میل پیوندی کم که پیام‌های مهاری را به سلول‌های B می‌رساند و FcγRIIA با میل پیوندی کم که موجب هدف‌گیری دقیق و فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود.

Ficolins

فیکولین‌ها: پروتئین‌های پلاسمایی پنج واحدی سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند. فیکولین‌ها دارای دمین‌های شبه کلاژنی و دمین‌های شناساگر کربوهدیرات شبه فیبرینوژنی بوده که به اجزای دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت متصل می‌شوند و سبب اپسونیزه‌شدن آن‌ها و هم‌چنین فعال‌شدن سیستم کمپلمان می‌گردند.

First-set rejection

رد اولیه پیوند (مرحله اول رد پیوند): دفع پیوند آلوگرافت در فردی که پیوند قبلی مشابه نداشته است یا به نحوی دیگر در معرض بافت‌های آلوآنتی‌ژن از آن دهنده نبوده است. دفع پیوند نوبت اول به‌طور معمول پس از ۷ تا ۱۴ روز اتفاق می‌افتد.

FK506

FK506: داروی سرکوب‌گر ایمنی (هم‌چنین تاکرولیموس نیز خوانده می‌شود) که برای جلوگیری از دفع پیوند آلوگرافت تجویز می‌شود و عمل آن مشابه سایکلوسپورین - مهار رونویسی سایتوکاین سلول T می‌باشد. FK506 به پروتئین سیتوزولی به نام پروتئین متصل‌شونده به FK506 می‌چسبد و مجموعه حاصل به کلسی‌نورین اتصال می‌یابد که این امر منجر به مهار فعال‌شدن و جابه‌جایی عامل رونویسی NFAT می‌شود.

Flow cytometry

فلوسایتومتری: روش تجزیه و تحلیل فنوتایپ جمعیت‌های سلولی که نیاز به دستگاه خاصی با نام فلوسایتومتر دارد. این دستگاه میزان فلورسانس متصل به هر سلول موجود در سوسپانسیون را ثبت می‌کند و سپس تعداد سلول‌هایی را که مولکولی خاص را بروز می‌دهند و ماده فلورسنت متصل شده به آن را تعیین می‌کند، سوسپانسیون سلولی با آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده با ماده فلورسنت مخلوط می‌شود. مقدار فلورسنت متصل‌شده به هر سلول هنگام عبور سلول از مقابل فلوریمتری که اشعه لیزر تولید می‌کند، تعیین می‌گردد.

Fluorescence-activated cell sorter (FACS)

تفکیک‌کننده سلول فعال‌شده با ماده فلورسانس: نوعی فلوسایتومتر که برای جداسازی سلول‌ها از جمعیت مخلوط سلولی به کار می‌رود. مبنای این جداسازی اتصال ماده فلورسنت به سلول‌های مورد نظر است. سلول‌ها ابتدا با آنتی‌بادی‌های متصل به مواد فلورسنت که برای آنتی‌ژن سطحی جمعیت مورد نظر اختصاصی هستند، رنگ‌آمیزی می‌شوند. سپس سلول‌ها هر کدام جداگانه از مقابل فلوریمتری که اشعه لیزر ساطع می‌کند عبور داده می‌شوند. بسته به‌شدت فلورسنت تعیین‌شده و میدان‌های الکترومغناطیسی پرقدرت سلول از مسیر مستقیم منحرف و به سمت مورد نظر هدایت می‌شود.

Follicle

فولیکول: به واژه فولیکول لنفاوی مراجعه کنید.

Follicular dendritic cell

سلول دندریتیک فولیکولی: سلول‌هایی که در فولیکولی لنفاوی یافت می‌شوند و گیرنده کمپلمان، گیرنده‌های ناحیه ثابت آنتی‌بادی (Fc) و لیگاند CD40 را بیان می‌کنند. این سلول‌ها زوائد سیتوپلاسمی طویلی دارند که شبکه تورمانند یکپارچه‌ای را در فولیکول لنفاوی تشکیل می‌دهند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی آنتی‌ژن‌ها را برای شناسایی به سلول‌های B عرضه می‌کنند و در گزینش و فعال‌سازی سلول‌های B دارای ایمونوگلوبولین غشایی با میل پیوندی زیاد طی بلوغ میل پیوندی نیز کارآمد می‌باشند.

Follicular T cell (T_{FH})

سلول T کمکی فولیکولی: به واژه سلول‌های T کمکی فولیکولی مراجعه کنید (در قسمت مربوط به حرف T. مترجم).

N-Formylmethionine

N- فورمیل میتونین: آمینواسیدی که در همه پروتئین‌های باکتریایی مشاهده می‌شود ولی در پروتئین‌های پستانداران -

به‌جز انواعی که در میتوکندری ساخته می‌شوند ـ وجود ندارد و در جریان عفونت‌های علامتی برای شناسایی خطر با سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کند. گیرنده‌های اختصاصی برای پپتیدهایی که دارای N- فورمیل می‌باشند، در سطح نوتروفیل‌ها بروز می‌کنند و سبب فعال‌شدن نوتروفیل‌ها می‌گردند.

FoxP3

FoxP3: نوعی عامل رونویسی که بروز آن برای تکامل سلول‌های $CD4^+$ T تنظیمی ضروری است. جهش در این مولکول در موش و انسان سبب عدم ایجاد سلول‌های T $CD25^+$ تنظیمی و بروز بیماری خودایمنی در چندین عضو می‌گردد.

$\gamma\delta$ T cell receptor ($\gamma\delta$ TCR)

گیرنده سلول T نوع گاما دلتا ($\gamma\delta$ TCR): نوعی از TCR که با نوع TCR رایج یعنی $\alpha\beta$ تفاوت دارد و بر روی زیرگروهی از سلول‌های T که بیش‌تر در سطوح اپی‌تلیال بافت‌ها حضور دارند، یافت می‌شود. گرچه از نظر ساختمانی شباهت زیادی با $\alpha\beta$TCR دارد اما انواع آنتی‌ن که $\delta\gamma$TCR شناسایی می‌کند به‌درستی مشخص نمی‌باشند. هم‌چنین این گیرنده‌ها مجموعه پپتید متصل به مولکول‌های MHC پلی‌مورفیک را شناسایی نمی‌نمایند.

G protein-coupled receptor family

خانواده گیرنده متصل به پروتئین G: خانواده‌ای متنوع و متشکل از گیرنده‌های هورمونی، واسطه‌های التهابی لیپیدی و کموکاین‌ها که از پروتئین‌های G سه واحدی همراه خود برای انتقال پیام درون سلولی استفاده می‌کنند.

G Proteins

پروتئین‌های G: پروتئین‌های G پروتئین‌هایی هستند که به نوکلئوتیدهای گوانیل متصل می‌شوند و عمل جایگزینی گوانوزین دی فسفات (GDP) اتصال یافته با گوانوزین تری‌فسفات (GTP) را کاتالیز می‌نمایند. پروتئین‌های G متصل به GTP، بعضی از آنزیم‌های سلولی در آبشارهای مختلف انتقال پیام را فعال می‌سازند. پروتئین‌های سه واحدی متصل‌شونده به GTP با نواحی سیتوپلاسمی بسیاری از گیرنده‌های سطح سلول‌ها مانند گیرنده‌های کموکاین‌ها همراه هستند. دیگر پروتئین‌های واسطه به مسیرهای انتقال پیام فراخوانده می‌شوند.

GATA3

GATA3: نوعی عامل رونویسی که تمایز سلول‌های T_H2 را از سلول‌های T مبتدی به پیش می‌برد.

Generative hymphoid organ

عضو لنفاوی زایا: عضوی که تکامل لنفوسیت‌ها از پیش‌سازهای نابالغ در آن انجام می‌شود. مغز استخوان و تیموس اعضای لنفوئید زاینده اصلی هستند که به ترتیب سلول‌های B و T در آن‌ها تکامل می‌یابند.

Germinal centers

مراکز زایا: ساختارهایی تخصص‌یافته ر اندام‌های لنفاوی که در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T ایجاد می‌گردند. در مراکز زایا تکثیر گسترده سلول B، تعویض ایزوتایپ، جهش سوماتیک بلوغ میل پیوندی، تولید سلول B خاطره و القای پلاسماسل‌های با عمر طولانی صورت می‌گیرد. این مراکز در رنگ‌آمیزی به‌صورت نواحی روشن بین فولیکول لنفاوی در طحال، گره لنفی و بافت لنفوئید مخاطی مشاهده می‌شوند.

Germline organization

سازمان‌دهی ژن رده زاینده: ترتیب قرارگرفتن ارثی ژن‌های نواحی V، D، J و C در جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن در سلول‌های غیرلنفاوی یا لنفوسیت‌های نابالغ، در لنفوسیت‌های در حال تکامل B یا T ساختار ژن رده زاینده در جریان بازآرایی برای ساختن ژن‌های کارا از Ig یا TCR تغییر می‌یابد.

Glomerulonephritis

گلومرولونفریت: التهاب گلومرول‌های کلیوی که اغلب به‌دلیل سازوکارهای ایمونولوژیک مثل رسوب مجموعه در گردش آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در غشای پایه گلومرولی یا اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های موجود در گلومرول‌ها ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌ها موجب فعال‌شدن کمپلمان و بیگانه‌خوارها و پاسخ التهابی می‌شوند که مجموعه آن‌ها منجر به نارسایی کلیوی می‌گردد.

Graft

پیوند: بافت یا عضوی که از یک محل برداشته می‌شود و به‌جای دیگر، به‌طور معمول در فرد دیگر، منتقل می‌شود.

Graft arteriosclerosis

آرتریواسکلروز پیوند: انسداد شریان‌های پیوند به‌دلیل

تکثیر سلول‌های عضلات صاف جدار رگ‌ها. این فرآیند طی ۶ ماه تا یک سال پس از پیوند مشخص می‌شود و مسئول دفع مزمن اعضای پیوندشده رگ‌دار می‌باشد. شاید سازوکار این فرآیند پاسخ ایمنی مزمن به آلوآنتی‌ژن‌های جدار رگ‌ها باشد. به این عارضه آرتریو اسکلروز تسریع‌شده نیز گفته می‌شود.

Graft rejection

رد پیوند: پاسخ ایمنی اختصاصی به عضو یا بافت پیوندی که منجر به التهاب، آسیب و شاید شکست روند انتقال پیوند می‌شود.

Graft-versus-host disease

بیماری پیوند بر ضد میزبان: نوعی بیماری در گیرندگان پیوند مغز استخوان که به‌علت واکنش سلول‌های T بالغ موجود در پیوند مغز استخوان‌دهنده بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های سلول‌های میزبان ایجاد می‌شود. بیماری به‌طور معمول در پوست، کبد و روده‌ها بروز می‌کند.

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

عامل محرک رده گرانولوسیتی: سایتوکاین تولیدی از سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در محل عفونت که عمل آن بر مغز استخوان، افزایش تولید و به حرکت در آوردن نوتروفیل‌ها برای جایگزینی نوتروفیل‌های مصرف‌شده در جریان التهاب می‌باشد.

Granulocyte-monocytes colony-stimulating factor (GM-CSF)

عامل محرک رده گرانولوسیتی ـ مونوسیتی: سایتوکاین تولیدی سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های بستر بافتی که عمل آن بر مغز استخوان در تقویت تولید نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد. عامل محرک رده گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (GM-CSF) فعال‌کننده ماکروفاژها نیز می‌باشد. هم‌چنین سبب تمایز سلول‌های لانگرهانس به سلول‌های بالغ دندریتیک نیز می‌شود.

Granuloma

گرانولوما: اجتماع لنفاوی خوشه‌مانند متشکل از ماکروفاژها و سلول‌های T فعال‌شده که اغلب همراه با نکروز و فیبروز می‌باشد. التهاب گرانولومایی نوعی ازدیاد حساسیت دیررس مزمن است که اغلب در پاسخ به میکروب‌های مقاوم مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و برخی قارچ‌ها یا در پاسخ به آنتی‌ژن‌های ریز که به راحتی بلع نمی‌شوند، ایجاد می‌شود.

Granzyme

گرانزیم: آنزیم سرین پروتئازی که در گرانول‌های سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های T سلول‌کش (CTLs) یافت می‌شود. این آنزیم در پی روند اگزوسیتوز از سلول آزاد می‌شود و بیش‌تر از منافذ غشایی ایجادشده با پرفورین وارد سلول‌های هدف می‌گردد. پس از ورود، با عمل پروتئولیتیک سبب شکستن و فعال‌شدن مولکول‌های کاسپاز می‌شود، آن‌ها نیز موجب شکستن چندین سوبسترا و در نهایت القای پدیده آپوپتوز در سلول هدف می‌شوند.

Gut-associated hymphoid tissue (GALT)

بافت لنفوئید وابسته به رود: مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در مخاط مجرای معده ـ روده‌ای که وظیفه آن‌ها آغاز پاسخ ایمنی تطبیقی به میکروب‌های فلور روده و آنتی‌ژن‌های بلعیدهشده می‌باشد (به واژه بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط نیز مراجعه کنید).

H-2 molecule

مولکول H-2: مولکول MHC موش، MHC موش در ابتدای کشف جایگاه ژنی H-2 نامیده شد.

Haplotype

هاپلوتایپ: مجموعه‌ای آلل‌های MHC به ارث رسیده از یکی از والدین که بر روی یکی از کروموزوم‌ها وجود دارد.

Hapten

هاپتن: مولکول شیمیایی کوچکی که می‌تواند به مولکول آنتی‌بادی متصل شود. برای ایجاد پاسخ ایمنی تطبیقی اختصاصی برای هاپتن، باید این مولکول کوچک به یک ماکرومول (حامل) متصل شود. برای مثال، ایمنی‌زایی با دی نیتروفنل (DNP) به تنهایی نمی‌تواند پاسخ آنتی‌بادی ضد دی نیتروفنل را ایجاد کند، در حالی که ایمنی‌زایی با پروتئینی که به‌طور کووالان به DNP متصل است موجب القای پاسخ ایمنی خواهد شد.

Heavy chain class (isotype) switching

تعویض نوع (ایزوتوپ) زنجیره سنگین: روندی که طی آن

لنفوسیت B، کلاس یا ایزوتایپ آنتی‌بادی‌هایی را که تولید می‌کند از IgM به IgG، IgE یا IgA تغییر می‌دهد، بدون آن که در اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن تغییر حاصل شود. تعویض کلاس زنجیره سنگین با سایتوکاین‌های سلول T کمکی و لیگاند CD40 کنترل می‌شود و در آن نوترکیبی قطعات VDJ سلول B با قطعات ژن زنجیره سنگین فرودست صورت می‌گیرد.

Helminth

انگل کرمی: کرم انگلی، عفونت‌های کرمی اغلب پاسخ ایمنی از زیرگروه سلول‌های T_H2 را تحریک می‌کنند که نشانه‌های آن التهاب با ارتشاح فراوان ائوزینوفیل و تولید IgE می‌باشد.

Helper T cells

سلول‌های T کمکی: زیرگروهی از لنفوسیت‌های T که فعالیت عمده آن‌ها فعال‌سازی ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و تشدید تولید آنتی‌بادی سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد. این فعالیت‌ها با ترشح سایتوکاین‌ها و هم‌چنین با اتصال لیگاند CD40 سلول T صورت می‌گیرد. اغلب سلول‌های T کمکی، مولکول CD4 را بارز می‌سازند.

Hematopoiesis

خون‌سازی: رشد و نمو سلول‌های بالغ خون، شامل اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها از سلول‌های بنیادی چندتوانه در مغز استخوان و کبد جنینی روند خون‌سازی به کمک چندین عامل سایتوکاینی رشد که از سلول‌های بستر مغز استخوان، سلول‌های T و دیگر انواع سلول‌ها تولید می‌شوند، تنظیم می‌گردد.

Hematopoietic stem cell

سلول بنیادی خون‌ساز: سلول تمایز نیافته‌ای که به‌طور مداوم تقسیم می‌شود و سلول‌های بنیادی بیش‌تر و نیز سلول‌های رده‌های مختلف را به‌ووجود می‌آورد. سلول بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان سلول‌های رده لنفوئیدی، میلوئیدی و اریتروسیتی را ایجاد می‌کند.

Hematopoietic stem cell transplantation

پیوند سلول بنیادی خون‌ساز: به واژه پیوند مغز استخوان مراجعه کنید.

High endothelial venules (HEVs)

وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs): وریدچه‌هایی تخصص‌یافته که محل گذرا لنفوسیت از خون به درون بستر بافت محیطی گره‌های لنفاوی و یا بافت لنفوئید مخاطی می‌باشند. وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs) از سلول‌های اندوتلیال بزرگ که به درون مجرای ورید برآمدگی دارند، پوشیده شده‌اند. این سلول‌های اندوتلیال مولکول‌های چسبان منحصر به فردی را بروز می‌دهند که در اتصال سلول‌های T مبتدی به آن‌ها نقش دارند.

Hinge region

ناحیه لولا: ناحیه‌ای در زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین که بین اولین و دومین دمین ثابت قرار داشته و می‌تواند شکل‌های متفاوت داشته باشد. به‌دلیل انعطاف‌پذیری لولا و به‌دنبال آن انعطاف‌پذیری جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن بنابراین مولکول آنتی‌بادی می‌تواند به‌طور هم‌زمان به دو اپی‌توپ دور از هم متصل شود.

Histamine

هیستامین: آمین فعال بیولوژیک که در گرانول‌های ماست‌سل‌ها ذخیره می‌شود و از واسطه‌های مهم در حساسیت شدید زودرس می‌باشد. هیستامین به گیرنده‌های اختصاصی در بافت‌های مختلف متصل می‌گردد و موجب افزایش نفوذپذیری رگی و انقباض عضلات صاف برونشی و روده‌ای می‌شود.

HLA

HLA: به واژه آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان مراجعه شود.

HLA-DM

HLA-DM: نوعی مولکول تغییردهنده پپتید که نقش مهمی درمسیر MHC کلاس I برای عرضه آنتی‌ژن، ایفا می‌کند. HLA-DM در بخش‌های اندوزومی MHC ویژه‌ای یافت می‌شود و برداشت پپتید CLIP مشتق از زنجیره نامتغیر و هم‌چنین اتصال دیگر پپتیدها را به مولکول‌های MHC کلاس II تسهیل می‌کند.

Homeostasis

هومئوستاز: در سیستم ایمنی تطبیقی، به ثابت باقی ماندن تعداد و تنوع در گنجینه لنفوسیت‌ها با وجود تولید لنفوسیت‌های جدید و گسترش سریع کلونی‌هایی که در طی پاسخ به آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا اتفاق می‌افتد، گفته می‌شود، هوموستاز از طریق چندین مسیر تنظیمی مرگ و

غیرفعال‌سازی لنفوسیت‌ها برقرار می‌گردد.

Homing receptor :

گیرنده لانه گزینی: مولکول‌های چسبان که بر سطح لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند و مسئول مسیرهای مختلف گردش لنفوسیت و لانه گزینی در بافت می‌باشند. گیرنده‌های لانه گزینی به لیگاندهای (ادرسین) بروز یافته بر سطح سلول‌ها اندوتلیال، به‌خصوص بسترهای رگی متصل می‌شوند.

Human immunodeficiency virus (HIV)

ویروس نقص ایمنی انسان: عامل بیماری ایدز، HIV رتروویروسی است که موجب آلودگی انواع مختلفی از سلول‌ها نظیر سلول‌های T باور بارزکننده مولکول CD4، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک می‌شود، بنابراین عامل مزمن و پیش‌رونده تخریب سیستم ایمنی محسوب می‌گردد.

Human leukocyte antigens (HLA)

آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان (HLA): مولکول‌های مجموعه اصلی سازگار بافتی (MHC) بارزشده در سطح سلول‌های انسان می‌باشند. مولکول‌های MHC انسان، نخستین‌بار در نقش آلوآنتی‌ژن‌ها بر سطح سلول‌های سفید خونی (لکوسیت‌ها) شناسایی شدند. این مولکول‌ها به آنتی‌بادی‌های افرادی که پیش‌تر در معرض سلول‌های افراد دیگر قرار گرفته‌اند (زنان حامله و گیرندگان خون) متصل می‌شوند.

Humanized antibody

آنتی‌بادی انسانی شده: نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال که از ن هیبرید نوترکیب رمزدهی می‌شود. این آنتی‌بادی از به هم پیوستن جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و مناطق ثابت از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و مناطق ثابت از آنتی‌بادی انسانی شکل گرفته است. احتمال القای پاسخ ضدآنتی‌بادی در انسان با مونوکلونال موشی کمتر است. از این آنتی‌بادی‌ها در کلینیک به‌منظور درمان بیماری‌های التهابی، تومورها و رد پیوند استفاده می‌شود.

Humoral immunity

ایمنی هومورال: نوعی پاسخ ایمنی تطبیقی با واسطه آنتی‌بادی‌های تولیدی از لنفوسیت‌های B می‌باشد. ایمنی هومورال سازوکار دفاعی اساسی در مقابله با میکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌ها می‌باشد.

Hybridoma

هیبریدوما: رده سلولی حاصل از ادغام سلول و یا دو رگه‌سازی سلول سوماتیک، به‌طوری که لنفوسیت طبیعی و لنفوسیت نامیرا شده رده توموری با هم ادغام می‌شوند. هیبریدوماهای سلول B از ادغام سلول B طبیعی که اختصاصی آنتی‌ژن معینی است، با سلول رده میلوما به‌دست می‌آید. از این نوع هیبریدوماها برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده می‌شود. هیبریدوماهای سلول T با ادغام سلول T طبیعی با اختصاصی بودن معین، با رده توموری سلول T به‌دست می‌آیند و بیش‌تر در تحقیقات کاربرد دارند.

Hyperacute rejection

رد فوق حاد: شکلی از رد پیوند آلوگرفت یا گزنوگرافت که طی مدت چند دقیقه تا چند ساعت پس از پیوند ایجاد می‌شود. ویژگی آن مسدود شدن رگ‌های خونی پیوند با تشکیل لخته در رگ می‌باشد. رد پیوند فوق حاد با واسطه آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده در گردش خون میزبان که به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا مولکول‌های MHC متصل می‌شوند، ایجاد می‌گردد. به‌دنبال این رویداد سیستم کمپلمان نیز فعال می‌گردد.

Hypersensitivity diseases

بیماری‌های ازدیاد حساسیت: اختلال‌های ناشی از پاسخ‌های ایمنی. بیماری‌های ازدیاد حساسیت شامل بیماری‌های خودایمن نیز می‌شود که در آن‌ها پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌گردند. هم‌چنین بیماری‌هایی که نتیجه پاسخ‌ها شدید و کنترل نشده در مقابل آنتی‌ژن‌های بیگانه نظیر میکروب‌ها و آلرژن‌ها می‌باشد نیز در این گرفو قرار می‌گیرند. تخریب بافتی که در بیماری‌های ازدیاد حساسیت به‌وجود می‌آید با واسطه همان سازوکارهای اجرایی است که سیستم ایمنی از آن‌ها در مقابله با میکروب‌ها استفاده می‌شود.

Hypervariable loop (Hypervariable region)

حلقه بسیار متغیر (ناحیه بسیار متغیر): قطعات کوتاهی در حد ۱۰ بنیان آمینواسیدی در نواحی متغیر آنتی‌بادی با

پروتئین‌های TCR که ساختمان‌های حلقه مانندی را تشکیل می‌دهند و با آنتی‌ژن تماس حاصل می‌نمایند. در هر زنجیره سبک و سنگین آنتی‌بادی و یا در هر زنجیره آلفا و بتای TCR سه حلقه بسیار متغیر با نام CDR وجود دارد. بیش‌تر تنوع آنتی‌بادی‌ها و TCRهای مختلف در این حلقه‌ها متمرکز می‌باشد.

Idiotype

ایدیوتایپ: خصوصیت گروهی از آنتی‌بادی‌ها یا گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T (TCRs) که با دارا بودن ایدیوپاتی خاص و مشترک مشخص می‌شود. یعنی آن دسته از آنتی‌بادی‌هایی که ایدیوتایپ خاصی را به‌صورت مشترک دارند، متعلق به یک ایدیوتایپ می‌باشند. ایدیوتایپ هم‌چنین برای توصیف مجموعه‌ای از ایدیوتوپ‌های موجود در مولکول ایمونوگلوبولین استفاده می‌شود و اغلب مترادف با ایدیوتوپ به‌کار می‌رود.

Idiotypic network

شبکه ایدیوتایپی: شبکه‌ای از برهم‌کنش‌های مکمل از آنتی‌بادی‌های ایدیوتایپی (یا سلول‌های T) مطابق فرضیه شکه این روند به حالتی پایدار رسیده که سبب برقرار هوموستاز در سیستم ایمنی می‌شود. به‌طور نظری زمانی که یک و یا تعداد کمی از کلون‌های لنفوسیتی به آنتی‌ژن بیگانه پاسخ می‌دهند، ایدیوتایپ‌های آن‌ها گسترش یافته و پاسخ‌های آنتی‌ایدیوتایپی را تحریک می‌کنند. این پاسخ‌ها سبب قطع (مهار) پاسخ اختصاصی به آنتی‌ژن می‌شوند.

Igα and Igβ

ایمونوگلوبولین آلفا و ایمونوگلوبولین بتا: پروتئین‌هایی که برای بروز و اعمال انتقال پیام سلولی از طریق ایمونوگلوبولین غشایی سطح سلول‌های B مورد نیاز هستند. جفت‌های Igα و Igβ از طریق پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر و از طریق پیوندهای غیرکووالان به دنباله سیتوپلاسمی ایمونوگلوبولین غشایی متصل می‌شوند و مجموعه گیرنده سلول B (BCR) را تشکیل می‌دهند. دمین‌های فعال‌شونده با تیروزین (ITAMs) هستند که در وقایع اولیه انتقال پیام در طی فعال‌شدن سلول‌های B با آنتی‌ژن دخالت دارند.

IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)

بازدارنده گیرنده اینترلوکین ـ یک: نوعی مهارکننده طبیعی که در بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای تولید می‌شود و از لحاظ ساختمانی به IL-1 شباهت دارد. این مولکول به همان گیرنده نیز اتصال می‌یابد اما از نظر بیولوژیکی غیرفعال می‌باشد. کوشش می‌شودتا بتوان از مهارکننده‌های IL-1 برای کاهش التهاب در بیماری‌هایی نظیر آرتریت روماتوئید استفاده نمود.

Immature B lymphocyte

لنفوسیت B نابالغ: سلول B IgM^+ و IgD^+ که به تازگی از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ گرفته است. این سلول در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها تکثیر یا تمایز نمی‌یابد و احتمال دارد که دچار مرگ در اثر آپوپتوز گردد و یا از نظر کارکرد دچار بی‌پاسخی شود. این ویژگی نقش به‌سزایی در گزینش منفی آن دسته از سلول‌های B دارد که برای آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان اختصاصی شده‌اند.

Immediate hypersensitivity

ازدیاد حساسیت زودرس (فوری): نوعی واکنش ایمنی که مسئول ایجاد بیماری‌های آلرژیک می‌باشد و مولکول‌های IgE و تحریک ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌ها با آنتی‌ژن در بروز آن دخالت دارند. ماست‌سل ها و بازوفیل‌ها مواد میانجی آزاد می‌کنند که مجب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، اتساع رگی، انقباض عضلات صاف برونشی و احشایی و التهاب موضعی می‌شوند.

Immune complex

مجموعه ایمنی: مجموعه‌ای چند مولکولی از مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن، به دلیل آن که هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیه اتصال به آنتی‌ژن دارد و هم‌چنین بسیاری از آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی می‌باشند. بنابراین اندازه مجموعه ایمنی بسیار متغیر می‌باشد. مجموعه ایمنی سازوکارهای اجرایی ایمنی هومورال نظیر مسیر کلاسیک کمپلمان و فعال‌شدن بیگانه‌خوارها با واسطه گیرنده Fc را فعال می‌نمایند. رسوب مجموعه ایمنی گردشی، در دیواره رگ خونی یا گلومرول‌های کلیوی به التهاب و بیماری منجر می‌شود.

Immune complex disease

بیماری مجموعه ایمنی: بیماری التهابی که در اثر رسوب مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در دیواره رگ‌های خونی به‌وجود می‌آید و منجر به فعال‌شدن موضعی کمپلمان و

فراخوانی بیگانه‌خوارها می‌شود. تشکیل مجموعه ایمنی در اثر تولید بیش از حد آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی و یا تولید اتوآنتی‌بادی طی بعضی بیماری‌های خودایمن نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) می‌باشد. رسوب مجموعه ایمنی در غشای پایه مویرگ‌های تخصص‌یافته گلومرول‌های کلیوی عامل ایجاد گلومرولونفریت و اختلال در کارکرد کلیه می‌باشد. رسوب منتشر (سیستمی) مجموعه ایمنی در دیواره شریان‌ها موجب تشکیل لخته و آسیب ناشی از ایسکمی در اندام‌های مختلف می‌شود.

Immune deviation (Skewing)

انحراف یا تغییر ایمنی: تغییر پاسخ سلول‌های T که با تولید گروهی از سایتوکاین‌ها همراه است ـ نظیر سایتوکاین‌های T_H1 که ایمنی سلولی (CMI) را تحریک می‌کند ـ به پاسخی که با تولید دیگر سایتوکاین‌ها همراه باشد. نظیر سایتوکاین‌های T_H2 که تولید ایزوتایپ‌های خاصی از آنتی‌بادی‌ها را تحریک می‌کنند.

Immune inflammation

التهاب ایمنی: به التهابی که در نتیجه پاسخ ایمنی تطبیقی علیه آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد، گفته می‌شود. ارتشاح سلولی در موضع التهاب شامل سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌باشد که این سلول‌ها در اثر سایتوکاینهای سلول T به موضع فراخوانده می‌شوند.

Immune-mediated inflammatory disease

بیماری التهابی با میانجی‌گری ایمنی: گروه گسترده‌ای از اختلالات که در آن‌ها پاسخ‌های ایمنی، به آنتی‌ژنی خودی یا بیگانه، و التهاب مزمن اجزای اصلی آن هستند.

Immune response

پاسخ ایمنی: پاسخ کامل و هماهنگ سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی برای مقابله با ورود عوامل بیگانه.

Immune response (Ir) genes

ژن‌های پاسخ ایمنی: این ژن‌ها ابتدا در نقش ژن‌هایی تعریف شدند که در نژادهای خالص جوندگان به روش وراثت مندلی به‌صورت غالب منتقل می‌شدند و عمل آن‌ها کنترل توانایی حیوانات در تولید آنتی‌بادی علیه پلی‌پپتیدهای صناعی ساده بود. اکنون می‌دانیم که ژن‌های Ir ژن‌های پلی‌مورفیک مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) می‌باشند و مولکول‌های متصل‌شونده به پپتید آنتی‌ژن را رمزدهی می‌کنند که برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و پاسخ‌های سلول B (آنتی‌بادی) وابسته به سلول T کمکی در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ضروری می‌باشند.

Immune surveillance

مراقبت ایمنی: مفهومی است مبنی بر این که یکی از وظایف فیزیولوژیک سیستم ایمنی شناسایی و انهدام رده‌های سلول‌های تغییریافته پیش از آنکه به‌صورت سرطانی رشد نمایند و نیز از بین بردن تومورهای تشکیل شده، می‌باشد. واژه مراقبت ایمنی را گاهی به‌صورت کلی‌تر برای توصیف عمل لنفوسیت‌های T در شناسایی و انهدام هر سلولی ـ نه فقط سلول توموری ـ که آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروبی) را بارز می‌سازد، استفاده می‌شود.

Immune system

سیستم ایمنی: مولکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌هایی که کارکرد آن‌ها در مجموعه برقراری ایمنی یا محافظت علیه ارگانیسم‌های بیگانه می‌باشد.

Immunity

ایمنی (مصونیت): به حفاظت در مقابل بیماری ـ به‌طور معمول بیماری عفونی ـ گفته می‌شود. این حالت به کمک مجموعه‌ای از سلول‌ها و بافت‌هایی که در مجموع سیستم ایمنی نامیده می‌شود، ایجاد می‌شود. در حالتی کلی‌تر، ایمنی به توانایی پاسخ‌دهی در مقابل مواد بیگانه شامل میکروب‌ها و یا مولکول‌های غیرعفونی گفته می‌شود.

Immunoblot

لکه‌گذاری ایمنی (ایمونوبلات): روشی تحلیلی که در آن آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی حضور آنتی‌ژن انتقالی (یا لکه‌گذاری شده) به بستری جامد نظیر کاغذ صافی به کار می‌روند (این روش وسترن بلات نیز نام دارد).

Immunodeficiency

نقص ایمنی: به واژه نقص ایمنی اکتسابی و نقص ایمنی مادرزادی مراجعه کنید.

Immunofluorescence

ایمونوفلوئورسانس: روشی که در آن می‌توان مولکولی را با آنتی‌بادی نشان‌دار با معرف فلوئوزسانس شناسایی کرد. برای مثال، در میکروسکوپ ایمونوفلوئورسانس،

رنگ‌آمیزی کرده و سپس با میکروسکوپ فلوئوزسانس مشاهده می‌کنند.

Immunogen

ماده ایمنی‌زا (ایمونوژن): آنتی‌ژنی که پاسخ ایمنی را القا نماید. همه آنتی‌ژن‌ها، ایمونوژن نیستند. برای مثال، ترکیبات با وزن مولکولی کم (هاپتن‌ها) می‌توانند به آنتی‌بادی‌ها متصل شوند اما توانایی القای پاسخ ایمنی را ندارند، مگر آنکه به مولکول‌های بزرگ (حامل‌ها) متصل شوند.

Immunglobulin (Ig)

ایمونوگلوبولین (Ig): مترادف آنتی‌بادی (بازگشت به واژه آنتی‌بادی).

Immunoglobulin domain

دمین ایمونوگلوبولینی: الگوی ساختاری کروی سه بعدی که در بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی شامل ایمونوگلوبولین‌ها، گیرنده‌های سلول T و مولکول‌های MHC دیده می‌شوند. دمین‌های ایمونوگلوبولینی به‌طور تقریبی ۱۱۰ اسیدآمینه طول دارند. دارای یک باند دی سولفیدی درونی و هم‌چنین دو لایه صفحه چین‌خورده بتا هستند که هر لایه از سه تا پنج رشته زنجیره پلی‌پپتیدی موازی معکوس تشکیل شده است. دمین‌های ایمونوگلوبولینی را براساس میزان شباهت آن‌ها به دمین‌های متغیر (V) یا ثابت (C) ایمونوگلوبولین به‌صورت شبه V و یا شبه C طبقه‌بندی می‌نمایند.

Immunoglobulin superfamily

خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین: خانواده بزرگی از پروتئین‌هایی که دارای الگوی ساختاری کروی به نام دمین ایمونوگلوبولین یا چین‌خوردگی ایمونوگلوبولین هستند و نخستین‌بار در آنتی‌بادی‌ها توصیف شدند. بسیاری از پروتئین‌های مهم در سیستم ایمنی نظیر آنتی‌بادی‌ها، گیرنده‌های سلول T، مولکول‌های MHC، مولکول‌های CD4 و CD8 از اعضای این خانواده بزرگ هستند.

Immunoglobulin heavy chain

زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین: یکی از دو نوع زنجیره پلی‌پپتیدی در مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی پایه هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سنگین یکسان که با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر و به دو زنجیره سبک یکسان متصل شده‌اند، تشکیل شده است. هر زنجیره سنگین ازیکدمین متغیر (V) ایمونوگلوبولینی و سه یا چهار دمین ثابت (C) ایمونوگلوبولینی تشکیل شده است. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی شامل IgD، IgM، IgG، IgA و IgE براساس تفاوت‌های ساختمانی در نواحی ثابت زنجیره سنگین آن‌ها مشخص و طبقه‌بندی می‌شوند. هم‌چنین نواحی ثابت زنجیره سنگین کارکردهای اجرایی، نظیر فعال‌سازی کمپلمان با اتصال به بیگانه‌خوارها را رهبری می‌کنند.

Immunoglobulin light chain

زنجیره سبک ایمونوگلوبولین: یکی از دو نوع زنجیره پلی‌پپتیدی در مولکول آنتی‌بادی واحد ساختمانی هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سبک یکسان که هر یک از آن‌ها از طریق پیوند دی سولفیدی به یکی از دو زنجیره سنگین یکسان متصل می‌شود، تشکیل شده است. هر زنجیره سبک از یک دمین متغیر (V) ایمونوگلوبولینی و یک دمین ثابت (C) ایمونوگلوبولینی تشکیل می‌شود. دو ایزوتایپ از زنجیره سبک با نام‌های کاپا (κ) و لامبدا (λ) وجود دارد که کارکردهای یکسانی دارند. حدود ۶۰ درصد آنتی‌بادی‌های انسان دارای زنجیره سبک کاپا بوده و ۴۰ درصد زنجیره بسک لامبدا دارند.

Immunodominant epitope

اپی‌توپ غالب ایمنی: اپی‌توپی از آنتی‌ژن پروتئینی که موجب القای بیش‌ترین پاسخ‌ها در فرد مصون با پروتئین طبیعی (دست‌نخورده) می‌شود. اپی‌توپ‌های غالب ایمنی متعلق به پپتیدهای پروتئینی بوده که به طریقه پروتئولیتیک در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تولید و به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند. این مجموعه سلول‌های T را تحریک می‌نماید.

Immunohistochemistry

ایمونوهیستوشیمی: روشی برای شناسایی حضور آنتی‌ژن در مقاطع بافتی است. در این روش از آنتی‌بادیمتصل به آنزیم که برای آنتی‌ژن مزبور اختصاصی است، استفاده می‌شود. آنزیم سوبسترای بی‌رنگ را به ماده رنگی غیرمحلول تبدیل می‌کند. این ماده رنگی در محل حضور آنتی‌بادی و آنتی‌ژن رسوب می‌کند. محل رسوب رنگ و در نتیجه آنتی‌ژن، در مقطع بافتی به کمک میکروسکوپ نوری

قابل رؤیت و بررسی می‌باشد. ایمونوهیستوشیمی روشی معمول در آسیب‌شناسی تشخیصی و زمینه‌های مختلف تحقیقاتی می‌باشد.

Immunologic tolerance

تحمل ایمونولوژیک: با واژه تحمل (تولرانس) مراجعه شود.

Immunologically privileged site

جایگاه ممتاز ایمنی: محلی از بدن که دور از دسترس پاسخ‌های ایمنی بوده و یا به‌طور طبیعی پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کند. از جایگاه‌های ممتاز ایمنی در بدن می‌توان به اتاقک قدامی چشم، بیضه‌ها و مغز اشاره نمود.

Immunoperoxidase technique

روش ایمونوپراکسیداز: روش ایمونوهیستوشیمیایی معمول که در آن از یک آنتی‌بادی متصل به پراکسیداز تربچه *(Horseradish)* برای تشخیص حضور آنتی‌ژن در مقطع بافتی استفاده می‌شود. آنزیم پراکسیداز سوبسترای بی‌رنگ را به محصولی قهوه‌ای رنگ و نامحلول تبدیل می‌کند که می‌توان آن را با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد.

Immonoprecipitation

ایمونوپرسی پیتاسیون: روشی برای جداسازی یک مولکول از محلول است که بدین منظور مولکول رابه آنتی‌بادی متصل می‌کنند، سپس مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را یا با آنتی‌بادی دوم و یا با اتصال آنتی‌بادی اول به ذره و یا دانه نامحلول رسوب می‌دهند.

Immunorecepture tyrosine-based activation motif (ITAM)

الگوی گیرنده ایمنی فعال‌شونده با تیروزین (ITAM): الگوی ثابتی که از دو توالی تیروزن - x - x - لوسین تشکیل شده است (در محل X هر اسیدآمینه‌ای می‌تواند قرار گیرد). این الگوها در دنباله‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های غشایی مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند و در انتقال پیام دخالت دارند. الگوهای گیرنده ایمنی فعال شونده با تیروزین ITAM در پروتئین‌های زنا (ζ)، پروتئین‌های CD3 گیرنده سلول T (TCR)، پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ مجموعه BCR و در چندین گیرنده Fc ایمونوگلوبولینی وجود دارند. هنگامی که این گیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، بنیان‌های تیروزینی در الگو (ITAM) فسفوریله شده و جایگاه‌های اتصال برای سایر مولکول‌ها را فراهم می‌کنند و بدین طریق موجب تقویت مسیرهای انتقال پیام فعال‌سازی سلول می‌شوند.

Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)

الگوی گیرنده ایمنی مهارشونده با تیروزین (ITIM): الگویی متشکل از شش آمینواسید (ایزولوسین - x - تیروزین - x + x - لوسین) که در دنباله‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های مهاری گوناگون در سیستم ایمنی وجود دارند، به‌طور مثال FcγRIIB سطح سلول‌های B و گیرنده‌های مهارکشندگی (KIRs) بر روی سلول‌های کشنده طبیعی (VK) را می‌توان نام برد. هنگامی که این گیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، بنیان‌های تیروزین در این الگوها فسفوریله شده و جایگاه اتصالی برای پروتئین تیروزین فسفاتازها ایجاد می‌کنند و موجب مهار سایر مسیرهای انتقال سیگنال می‌شوند.

Immunosuppression

سرکوب ایمنی: مهار یک و یا چندین جزء سیستم ایمنی تطبیقی یا ذاتی است که به علت بیماری زمینه‌ای و یا القا شده با داروهای مورد استفاده برای پیشگیری یا درمان رد پیوند و یا برای خودایمنی حاصل می‌شود. داروی سرکوبگر ایمنی که به‌طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد، سایکلوسپورین است که موجب مهار تولید سایتوکاین از سلول‌های T می‌شود.

Immunotherapy

ایمنی درمانی (ایمونوتراپی): درمان بیماری یا عواملی که موجب تقویت و تشدید پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. برای مثال، ایمونوتراپی سرطان از طریق تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال علیه آنتی‌ژن‌های توموری و یا تجویز آنتی‌بادی‌ها و یا سلول‌های T ضد توموری برای ایجاد ایمنی غیرفعال صورت می‌گیرد.

Immunotoxins

ایمونوتوکسین‌ها: معرف‌هایی هستند که در درمان سرطان به کار گرفته می‌شوند و کونژوگه‌هایی از نوعی سم سلولی قوی مانند ریسین یا سم دیفتری بوده که به آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های توموری به‌طور کووالان متصل شده‌اند. محققین امید دارند که این چنین معرف‌هایی بتوانند به‌طور اختصاصی سلول‌های توموری را بدون این که

آسیبی به سلول‌های طبیعی برسانند مورد هدف قرار داده و از بین ببرند. البته هنوز ایمونوتوکسین‌های کارآمد و بدون خطری ابداع نشده است.

Inbred mouse strain

نژاد موش خالص: نژادی از موش‌ها که از آمیزش متوالی فرزندان حاصل می‌شوند. از مشخصات آن‌ها هموزیگوت بودن در همه لوکوس‌های ژنتیکی می‌باشند. هر یک از موش‌های نژاد خالص از نظر ژنتیکی با سایر موش‌های همان نژاد، یکسان (هم‌ژن) میباشد.

Indirect antigen presentation (or indirect allorecognition)

عرضه غیرمستقیم آنتی‌ژن (یا شناسایی غیرمستقیم آلوژن): در ایمونولوژی پیوند، مسیری برای عرضه مولکول‌های MHC دهند (آلوژن) با کمک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن گیرنده است و مشابه مسیر عرضه پروتئین‌های میکروبی می‌باشد. پروتئین‌های MHC آلوژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای گیرنده پردازش می‌شوند و پپتیدهای حاصل از آن‌ها متصل به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند. برخلاف عرضه غیرمستقیم آنتی‌ژن، در عرضه مستقیم (بی‌واسطه) آنتی‌ژن مولکولهای MHC آلوژن پردازش نمی‌شوند و به‌طور مستقیم در سطح سلول‌های پیوند با سلول‌های T گیرنده شناسایی می‌شوند.

Inflammasome

اینفلامازوم (جسم التهابی): مجموعه‌ای چند پروتئینی در سیتوزول بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، سلولهای دندریتیک و سایر انواع سلول‌هایی که به‌طور پروتئولیتیک شکل فعال IL-1 را از نوع پیش‌ساز غیرفعال آن تولید می‌نمایند. تشکیل مجموعه اینفلامازوم شامل NLRP3 (نوعی گیرنده شناسایی الگوی شبه NOD) و کاسپاز ـ ۱، از طریق اثر فرآورده‌های میکروبی مختلف، مولکول‌های مرتبط با سلول تخریب شده و کریستال‌ها تحریک می‌شود.

Inflammation

التهاب: مجموعه‌ای از واکنش‌های سیستم ایمنی ذاتی در بافت‌های رگ‌دار که با تجمع و فعال‌شدن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در جایگاه عفونت، محل ورود سموم یا آسیب بافتی همراه می‌باشد. التهاب با تغییرات رگ‌های خونی آغاز و موجب تشدید فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی موضعی می‌توانند التهاب را تشدید کنند. با وجود این که التهاب در کنترل عفونت‌های نقش محافظتی دارد و ترمیم بافت را تسریع می‌کند، ولی خود نیز در بعضی موارد موجب آسیب بافتی و بیماری می‌شود.

Inflammatory bowel disease (IBD)

بیماری التهاب روده: گروهی از اختلال‌های گوارشی، شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون *(Crohn's)* که با التهاب مزمن مجاری معدی روده‌ای مشخص می‌شود. اتیولوژی بیماری التهاب روده ناشناخته است. اما بعضی شواهد نشان می‌دهند که شاید علت آن تنظیم ناکافی پاسخ‌های سلول T در مقابل باکتری‌های هم‌زیست در روده باشد. بیماری التهاب روده در موش‌های تخریب ژن شده فاقد IL-2، IL-10 و یا زنجیره α مجموعه TCR نیز ایجاد می‌شود.

Innate immunity

ایمنی ذاتی: مقاومت در مقابل عفونت براساس سازوکارهایی است که پیش از بروز عفونت وجود دارند و به‌سرعت در مقابل میکروب‌ها پاسخ می‌دهند و در عفونت‌های مکرر به‌طور مشابه عمل می‌کنند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای پوششی، سلول‌های بیگانه‌خوار (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سیستم کمپلمان و سایتوکاین‌هایی می‌باشد که به‌طور عمده در سلول‌های دندریتیک و بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای ساخته می‌شوند و موجب تنظیم و هماهنگی بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی می‌گردند.

Inositol 1,4,5 triphosphate (IP3)

اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات (IP3): مولکول انتقال‌دهنده پیام‌های سیتوپلاسمی که در اثر هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای سلولی PIP3 توسط فسفولیپاز C ($PLC\gamma1$) در جریان فعال‌شدن لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن تولید می‌شوند. کارکرد عمده IP3 تحریک آزادشدن ذخایر درون سلولی کلسیم از محفظه‌های غشادار سلول نظیر شبکه آندوپلاسمی (ER) می‌باشد.

Integrins

اینتگرین‌ها: پروتئین‌های دو زنجیره ناهمگون (هترودایمر) سطح سلولی که اعمال عمده آن‌ها تسهیل روند چسبیدن

لکوسیت‌ها به سایر لکوسیت‌ها، سلول‌های پوششی و پروتئین‌های بستر خارج سلولی می‌باشد. اینتگرین‌ها برای برهم‌کنش سلول T با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها اهمیت دارند. میل پیوندی اتصال اینتگرین‌ها به لیگاند خود با محرک‌های گوناگونی تنظیم می‌شود ودمین‌های سیتوپلاسمی اینتگرین‌ها به اسکلت سلولی اتصال می‌یابد. اینتگرین‌ها دو زیر خانواده اصلی دارند. اعضای هر خانواده دارای زنجیره ثابت بتا ($\beta 1$یا CD29 و $\beta 2$یا CD18) متصل به زنجیره‌های آلفای مختلف می‌باشند. VLA-4 (پروتئین بسیار دیررس در روند فعال‌شدن نوع چهار) $\beta 1$ اینتگرینی است که در سطح سلول‌های T بارز می‌شود LFA1 (آنتی‌ژن وابسته به فعالیت لکوسیت نوع یک) از نوع $\beta 2$ اینتگرین‌ها است که بر سطح سلول‌های T و بیگانه‌خوار بروز می‌کند.

Interferon regulatory factors (IRFs)

عوامل تنظیم‌کننده اینترفرون (IRFs): خانواده‌ای از عوامل رونویسی که فعالیت آن‌ها قابل القا می‌باشد. این عوامل در بروز ژن‌های التهابی و ضدویروسی اهمیت دارند. برای مثال، IRF3 با پیام‌های حاصل از TLR فعال شده و بروز اینترفرون‌های نوع یک ـ سایتوکاین‌هایی که سلول‌ها را از عفونت ویروسی محافظت می‌کند ـ تنظیم می‌نماید.

Interferons

اینترفرون: زیرگروهی از سایتوکاین‌ها که در ابتدا به دلیل توانایی‌شان برای تداخل با عفونت ویروسی به این نام خوانده شدند، هر چند که دارای کارکردهای مهم کنترل‌کنندگی سیستم ایمنی دیگری نیز می‌باشند. اینترفرون‌های نوع یک شامل اینترفرون ـ آلفا و اینترفرون ـ بتا دارای کارکرد ضدویروسی بوده و اینترفرون نوع دو (به نام اینترفرون ـ گاما) که فعال‌کننده ماکروفاژها و انواع مختلفی از سلول‌ها می‌باشند.

Interleukins

اینترلوکین‌ها: هر کدام از سایتوکاین‌های متعددی که با یک پسوند عددی، به‌طور تقریبی متوالی، به‌ترتیب زمان کشف و تعیین مشخصات مولکولی (برای مثال اینترلوکین ـ ۱ و یا اینترلوکین ـ ۲) نام‌گذاری شده‌اند. برخی از سایتوکاین‌ها در ابتدا براساس فعالیت‌های زیست‌شناختی نام‌گذاری می‌شدند و واژه اینترلوکین نداشتند (بازگشت به پیوست دو).

Intracellular bacterium

باکتری درون سلولی: باکتری‌هایی که در درون سلول‌ها و به‌طور معمول در اندوزوم‌ها زنده مانده و با تکثیر پیدا می‌کنند. دفاع اصلی در مقابله با باکتری‌های درون سلولی نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ایمنی سلولی (CMI) است.

Intraepidermal lymphocytes

لنفوسیت‌ها درون اپیدرمی: لنفوسیت‌های T که در لایه اپیدرمی پوست یافت می‌شوند. در موش اکثر سلول‌های درون اپیدرمی گیرنده نوع گاما دلتا ($\gamma\delta$) را بروز می‌دهند (بازگشت به واژه لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی).

Intraepithelial lymphocytes

لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی: لنفوسیت‌های T که در اپی‌درم پوست و پوشش‌های مخاطی یافت می‌شوند و تنوع بسیار محدودی در گیرنده‌های آنتی‌ژنی بروز می‌دهند. تعدادی از این لنفوسیت‌ها احتمال دارد فرآورده‌های میکروبی نظیر گلیکولیپیدها را همراه با مولکول‌های غیرپلی‌مورف شبه MHC کلاس I شناسایی کنند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی، سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی ذاتی در نظر گرفته می‌شوند و با ترشح سایتوکارین‌ها، فعال کردن سلول‌های بیگانه‌خوار و کشتن سلول‌های آلوده در سازوکارهای دفاع میزبان شرکت می‌کنند.

Invariant chain (I_i)

زنجیره نامتغیر: پروتئین غیرپلی‌مورف که به مولکول‌های MHC کلاس دو تازه‌ساز در شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شود. زنجیره نامتغیر مانع قرار گرفتن پپتیدهای موجود در شبکه اندوپلاسمی در شکاف اتصال پپتید می‌گردد. این زنجیره، هم‌چنین سبب تحریک چین‌خوردگی و تشکیل مولکول‌های کلاس II می‌شود و مولکول‌های کلاس II تازه‌ساز را به سمت ساختمان‌های تخصص‌یافته اندوزومی یا MHC، محلی که پپتیدها به MHC متصل می‌شوند، هدایت می‌کند.

Isotype

ایزوتایپ: هر یک از پنج نوع آنتی‌بادی که با وجود زنجیره

سنگین مختلف مشخص می‌شوند. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی شامل IgM، IgG، IgG، IgA و IgE هستند. هر ایزوتایپ اعمال اجرایی متفاوتی انجام می‌دهد. تفاوت‌های ساختمانی جزئی‌تر، زیرگروه‌های مختلف IgG و IgA را مشخص می‌کنند.

J chain

زنجیره J: پلی‌پپتید کوچکی که از طریق پیوندهای دی سولفیدی به قطعات دنباله‌ای آنتی‌بادی‌های IgM و IgA چند واحدی متصل شده و در انتقال این ایمونوگلوبولین‌ها از عرض اپی‌تلیال دخالت دارد.

JAK-STAT signaling pathway

مسیر انتقال پیام JAK-STAT: مسیر انتقال پیام که با اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های سایتوکاینی نوعی یک و دو آغاز می‌شود. این مسیر به ترتیب دارای مراحل زیر می‌باشد: فعال‌شدن تیروزین کینازهای گیرنده با نام کیناز جانوس (JAK)، فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین در انتهای سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاینی JAK، اتصال انتقال‌دهنده‌های پیام و فعال‌کننده‌های رونویسی (STATs) به زنجیره‌های فسفوریله شده گیرنده، فسفوریله شدن STAT های متصل به بنیان‌های تیروزین تحت اثر JAK، تشکیل مولکول دو واحدی از STAT ها و انتقال آن‌ها به هسته و اتصال STAT به نواحی تنظیمی ژن‌های هدف، که سبب فعال‌شدن رونویسی از آن ژن‌ها می‌شوند.

Janus kinases (JAKs)

کینازهای جانوس (JAKs): خانواده‌ای از تیروزین کینازها که به انتهای سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف از قبیل IL-2، IL-4، IFN-γ و IL-12 مرتبط هستند. در پاسخ به اتصال سایتوکاین و دو واحدی شدن گیرنده، مولکول‌های JAK، سبب فسفوریله‌شدن گیرنده‌های سایتوکاینی می‌شوند تا امکان اتصال مولکول‌های STAT فراهم گردد. سپس آنزیم JAK باعث فسفوریله شدن و در نتیجه فعال شدن مولکول‌های سایتوکاینی متفاوتی اتصال می‌یابند.

Joining (J) chain

زنجیره اتصالی (J): پلی‌پپتیدی که مولکول‌های IgA و IgM را به یکدیگر متصل نموده و اشکال چند واحدی (مانند IgA دایمر و IGM پنتامر) ایجاد می‌نماید.

Joining (J) segments

قطعات اتصالی (J): توالی‌های کوتاهی بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در همه جایگاه‌های Ig و TCR، که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها همراه با قطعات D متحمل روند نوترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرایی شده VDJ، انتهای کربوکسیلی نواحی V گیرنده آنتی‌ژن یعنی سومین ناحیه بسیار متغیر (CDR) را رمزدهی می‌کند. استفاده تصادفی سلول از قطعات J مختلف بر ایجاد تنوع در گنجینه گیرنده‌های آنتی‌ژن کمک می‌کند.

Junctional diversity

تنوع اتصالی: تنوع در گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR که ناشی از اضافه شدن یا حذف تصادفی توالی‌های نوکلئوتیدی در محل اتصال بین قطعات ژنی V، D و J می‌باشد.

Kaposi's sarcome

سارکوم کاپوزی: تومور بدخیم سلول‌های رگ که اغلب در بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود. سارکوم کاپوزی با عفونت هرپس ویروس همراه با سارکوم کاپوزی (ویروس هرپس انسانی ۸) مرتبط می‌باشد.

Killer Ig-like receptors (KIRs)

گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی کشندگی (KIRs): گیرنده‌های سطحی سلول‌های NK از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین که آلل‌های مختلف می‌نمایند. بعضی از KIR ها دارایاجزای انتقال پیام بوده که دنباله سیتوپلاسمی خود ITIM دارند. این گیرنده‌ها پیام‌های مهاری برای غیرفعال کردن سلول‌های NK ایجاد می‌نمایند. بعضی از اعضای خانواده KIR دارای دنباله سیتوپلاسمی کوتاه فاقد ITIM می‌باشند، اما این گیرنده‌ها با دیگر پلی‌پپتیدهای حاوی ITAM مرتبط بوده و در نقش گیرنده‌های فعال‌کننده به‌شمار می‌آیند.

Knockout mouse

موش حذف ژن شده: موشی که در آن یکی یا چندین ژن هدف تخریب شده است و برای ایجاد آن‌ها از فناوری نوترکیبی همسان استفاده می‌شود. موش‌های فاقد ژن سایتوکاین‌ها، گیرنده‌های سطح سلول، مولکول‌های انتقال پیام و عوامل رونویسی، اطلاعات وسیعی را در مورد نقش این مولکول‌ها در سیستم ایمنی فراهم آورده‌اند.

بازگردش لنفوسیتی: حرکت پیوسته لنفوسیت‌ها از طریق جریان خون و رگ‌های لنفاوی بین گره‌های لنفاوی یا طحال و در صورت فعال‌شدن به محل التهابی محیطی را گویند.

Lymphocyte repertoire

گنجینه لنفوسیتی: مجموعه کامل گیرنده‌های آنتی‌ژن و در نتیجه اختصاصی بودن آنتی‌ژنی که بر سطح لنفوسیت B و T هر فرد بروز می‌کنند.

Lymphoid follicle

فولیکول لنفاوی: ناحیه غنی از سلول‌های b در گره لنفی و طحال که محل تکثیر و تمایز سلول‌های B در اثر برخورد با آنتی‌ژن می‌باشد. در پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی که وابسته به سلول T می‌باشد، درون فولیکول هر مرکز زایا شکل می‌گیرد.

Lymphoid tissue inducer cells

سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید: سلول‌های مشتق از سلول‌های خون‌ساز با ویژگی‌های فنوتایپی هر دو نوع از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی که رشد و نمو گره‌های لنفی را تحریک می‌نمایند. سلول‌های مزبور این عمل را تا اندازه‌ای با تولید سایتوکاین‌های لنفوتوکسین ـ آلفا ($LT\alpha$) و لنفوتوکسین ـ بتا ($LT\beta$) انجام می‌دهند.

Lymphokine

لنفوکاین: نام قدیمی نوعی سایتوکاین (واسطه پروتئینی محلول پاسخ‌های ایمنی) که از لنفوسیت‌ها تولید می‌شود.

Lymphokine-activated killer (LAK) cell

سلول کشنده فعال شده با لنفوکاین: سلول‌های کشنده طبیعی (NK) که در مجاورت با غلظت زیاد IL-2 فعالیت سلول‌کشی شدیدی علیه سلول‌های توموری از خود نشان می‌دهند. سلول‌های LAK را در محیط آزمایشگاهی ایجاد می‌کنند و سپس به بدن بیماران سرطانی بر می‌گردانند تا بیماری‌های سرطانی را درمان کنند.

Lymphoma

لنفوم: تومور بدخیم لنفوسیت‌های B یا T که به‌طور معمول از بافت‌های لنفوئید منشأ گرفته و در مسیر این بافت‌ها منتشر می‌شوند؛ ولی هم‌چنین احتمال دارد که به سایر بافت‌ها نیز انتشار یابند. لنفوم‌ها اغلب خصوصیات فنوتایپی آن دسته از لنفوسیت‌های طبیعی را بروز می‌دهند که از آن‌ها منشأ گرفته‌اند.

Lymphotoxin (LT, TNF-β)

سم لنفوسیتی (LT, TNF-β): سایتوکاینی که از سلول‌های T تولید می‌شود و به TNF شباهت دارد و به همان گیرنده TNF متصل می‌شود. سم لنفوسیتی (LT) نیز مشابه TNF آثار پیش‌التهابی دارد. به‌طور مثال باعث فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها می‌شود. LT در تکامل طبیعی اعضای لنفاوی نیز نقش اساسی دارد.

Lysosome

لیزوزوم: اندامک اسیدی غشادار که در سلولهای بیگانه‌خوار به فراوانی یافت می‌شو. این اندامک محتوی آنزیم‌های پرتئولیتیکی است که پروتئین‌های مشتق از محیط خارج سلول و نیز درون سلول را تجزیه می‌کنند. لیزوزوم‌های موجود در مسیر MHC کلاس II، در پردازش آنتی‌ژن‌ها دخالت دارند.

M cells

سلول‌های M: سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته‌ای که پلاک‌های پی‌یر روده را می‌پوشاند و باعث انتقال آنتی‌ژن از مجرا به پلاک‌های پی‌یر می‌شوند.

M1 macrophages

ماکروفاژهای M1: به واژه فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ مراجعه کنید.

M2 macrophages

ماکروفاژهای M2: به واژه فعال‌شدن آلترناتیو (فرعی) ماکروفاژ مراجعه کنید.

Macrophage

ماکروفاژ: سلول بیگانه‌خوار بافتی که از مونوسیت‌های خونی منشأ می‌گیرد ودر هر دو بازوی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش مهمی ایفا می‌کند. ماکروفاژها تحت اثر فرآورده‌های میکروبی نظیر اندوتوکسین و سایتوکاین‌های سلول T از قبیل IFN-γ فعال می‌شوند. ماکروفاژهای فعال میکروارگانیسم‌ها را ابتدا می‌بلعند و سپس از بین می‌برند، سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب ترشح می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T کمکی عرضه می‌نمایند. ماکروفاژها در بافت‌های مختلف به اشکال متفاوتی در می‌آیند، نظیر میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی، سلول‌های کوپفر در کبد، ماکروفاژهای آلوئولی در ریه و استئوکلاست‌ها در استخوان.

Major histocompatibility complex (MHC)

مجموعه اصلی سازگاری بافتی: جایگاه ژنی بزرگی (بر روی کروموزم ۶انسان و کروموزوم ۱۷ موش) که حاوی ژن‌هایی بسیار پلی‌مورف است. این ژن‌ها مولکول‌های متصل شونده به پپتید آنتی‌ژنی که مورد شناسایی لنفوسیت‌های T قرار می‌گیرند، را رمزدهی می‌کنند. ناحیه ژنی MHC در بر گیرنده مجموعه‌ای ژن‌ها است که سایتوکاین‌ها، مولکول‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن و پروتئین‌های کمپلمان را رمزدهی می‌کنند.

Major histocompatibility complex (MHC) modecules

مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی: پروتئین‌های غشایی دو رشته‌ای ناهمسان که از جایگاه ژنی MHC رمزدهی می‌شوند و مولکول‌های عرضه‌کننده پپتید آنتی‌ژنی در مرحله شناسایی لنفوسیت‌های T می‌باشند. از نظر ساختمانی دو نوع مشخص از مولکول‌های MHC وجود دارند. مولکول‌های MHC کلاس I که در سطح اکثر سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند و به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی اتصال می‌یابند. این مجموعه مورد شناسایی سلول‌های $CD8^+$ T قرار می‌گیرد. مولکول‌های MHC کلاس II که به‌طور عمده محدود به سلول‌های دندریتیک ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است، به پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های اندوسیتوزی اتصال می‌یابند و مورد شناسایی سلول‌های $CD4^+$ T قرار می‌گیرند.

Mannose-binding lectin (MBL)

لکتین متصل‌شونده به مانوز: پروتئین پلاسمایی که به بنیان‌های مانوز در دیواره سلولی باکتری‌ها متصل می‌شود و با تقویت روند بیگانه‌خواری باکتری در ماکروفاژها نقش اپسونین دارد. ماکروفاژها دارای گیرنده‌های سطحی برای C1q هستند که به MBL نیز متصل می‌شود و واسطه برداشت ارگانیسم‌های اپسونیزه شده می‌باشند.

Mannose receptor

گیرنده مانوز: گیرنده متصل شونده به کربوهیدارت (لکتین) که در سطح ماکروفاژها بروز می‌کند و به بنیان‌های مانوز و فوکوز دیواره سلولی میکروب‌ها متصل می‌شود. این مولکول‌ها واسطه بیگانه‌خواری ارگانیسم‌ها هستند.

Marginal zone

ناحیه حاشیه‌ای: ناحیه محیطی فولیکول‌های لنفاوی طحال که حاوی ماکروفاژهایی است که در به دام انداختن آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی کارایی زیادی دارند. چنین آنتی‌ژن‌هایی برای مدت‌های طولانی در سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی می‌مانن و در آن‌جا مورد شناسایی سلول‌های B طحال قرار می‌گیرند یا به درون فولیکول‌ها منتقل می‌شوند.

Marginal zone B lymphocytes

لنفوسیت‌های B ناحیه حاشیه‌ای: زیرگروهی از لنفوسیت‌های B که فقط در ناحیه حاشیه‌ای در طحال یافت می‌شوند. این سلول‌ها به‌سرعت با تولید آنتی‌بادی‌های IgM با تنوع محدود، به آنتی‌ژن‌های میکروبی موجود در خون پاسخ می‌دهند.

Mast cell

ماست سل: سلول اجرایی اصلی واکنش‌های حساسیت شدید زودرس (آلرژیک) ماست‌سل‌ها از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و در اکثر بافت‌ها و در مجاورت رگ‌های خونی ساکن می‌شوند. این سلول‌ها، گیرنده با میل پیوندی زیاد برای ناحیه Fc مولکول IgE دارند و دارای گرانول‌های انباشته از میانجی‌های شیمیایی مختلف هستند. آنتی‌ژن سبب اتصال متقابل مولکول‌های IgE متصل به گیرنده‌ها در سطح ماست سل (درهم‌تنیده شدن) و رها شدن محتویات گرانولی آن‌ها و نیز ساخت و ترشح میانجی‌های جدید و در نتیجه بروز واکنش حساسیت شدید زودرس می‌گردد.

Mature B cell

سلول B بالغ: سلول‌های B مبتدی IgM و IgD را بروز می‌دهند و صلاحیت بروز کارکرد خود را دارند. این سلول‌های معرف مرحله نهایی بلوغ سلول‌های b در مغز استخوان هستند و در اعضای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند.

Membrane attack complex (MAC)

مجموعه حمله به غشا: مجموعه تخریب‌کننده که از اجزای انتهایی آبشار کمپلمان ازجمله مولکول‌های متعدد از C9 تشکیل شده و حفره‌هایی را در غشای سول‌های هدف ایجاد می‌کنند. MAC باعث تغییرات یونی و اسمزی کشنده در سلول‌ها می‌شود.

Memory

خاطره: سلول‌های B و T خاطره بر اثر تحریک آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های مبتدی تولید می‌شوند و سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن هم‌چنان به‌صورت خاموش از نظر کارکرد باقی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره واسطه پاسخ‌های سریع و شدید (یعنی موسوم به پاسخ خاطره یا یاداور) به برخوردهای دوم یا بعدی با آنتی‌ژن‌ها هستند.

MHC class II (MHC) compartment

محفظه‌های MHC کلاس II: زیرگروهی از اندوزوم‌ها (وزیکول‌های غشادار که در مسیرهای حمل ونقل سلول نقش دارند) که در ماکروفاژها و سلول‌های B انسان یافت می‌شوند. این محفظه‌ها نقش مهمی در مسیر MHC کلاس دو در عرضه آنتی‌ژن ایفا می‌کنند. MHC همه عوامل مورد نیاز برای تشکیل مجموعه‌های مولکول MHC کلاس دو و پپتید آنتی‌ژن را دارا می‌باشد که شامل آنزیم‌های تجزیه کننده آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مولکولهای کلاس دو، زنجیره نامتغیر و HLA-DM هستند.

MHC restriction

محدودیت به MHC: یکی از ویژگی‌های لنفوسیت‌های T، به‌طوری که آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه را فقط زمانی شناسایی می‌کنند که به یکی از آلل‌های مولکول‌های MHC متصل باشد.

MHC-tetramer

تترامر MHC: معرفی که برای شناسایی و شمارش سلول‌های T اختصاصی برای یک مجموعه پپتید ـ MHC استفاده می‌شود. معرف متشکل از چهار مولکول MHC (به‌طور معمول کلاس یک) نوترکیب بیوتینیله (متصل به بیوتین) بوده که به مولکول اویدیس کونژوگه با فلور کروم متصل است. درون شکاف MHC نیز پپتید وجود دارد. سلول‌های T که به تترامر ـ MHC متصل می‌شوند را می‌توان توسط فلوسایتومتری شناسایی نمود.

β2-Microglobulin

بتا دو میکروگلوبولین: زنجیره سبک مولکول MHC کلاس یک می‌باشد. بتا دو میکروگلوبولین پروتئین خارج سلولی است که از ژنی غیرپلی‌مورف خارج از منطقه ژنی MHC رمزدهی می‌شود. این پروتئین شبیه به دمین آنتی‌بادی است و در تمام مولکول‌های MHC کلاس I ثابت است.

Mitogen-activated protein (MAP) kinase cascade

آبشار پروتئین کینازی فعال‌شده با میتوژن‌ها: آبشار انتقال پیام که با نوع فعال پروتئین Ras آغاز می‌شود و شامل فعال‌شدن متوالی سه سرین ترئونین کیناز می‌باشد که آخرین آن‌ها MAP کیناز است. مولکول MAP کیناز نیز سایر آنزیم‌ها یا عوامل رونویسی را فسفوریله کرده وفعال می‌نماید. مسیر MAP کیناز یکی ازمسیرهای انتقال پیام متعددی است که با اتصال آنتی‌ژن به TCR و BCR فعال می‌شوند.

Mixed leukocyte reaction (MLR)

واکنش مختلط لکوسیتی: واکنش آزمایشگاهی سلول‌های T واکنش‌گر با آلوآنتی‌ژن هر فرد در مقابل آنتی‌ژن‌های MHC سطح سلول‌های خونی فرد دیگر، در MLR تکثیر و ترشح سایتوکاین‌ها از هر دو دسته سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T اتفاق می‌افتد.

Molecular mimicry

تقلید مولکولی: یکی از سازوکارهای فرضی خودایمنی، که براساس آن آلودگی با میکروبی دارای آنتی‌ژن‌هایی که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع دارند، آغاز می‌گردد. در چنین شرایط پاسخهای ایمنی ضدمیکروبی منجر به واکنش علیه بافت‌های خودی نیز خواهد شد.

Monoclonal antibody

آنتی‌بادی مونوکلونال: آنتی‌بادیی که برای آنتی‌ژن ویژه‌ای اختصاصی می‌باشد و از هیبریدومای سلول B رده سلولی که با ادغام سلول B طبیعی در سلولی از رده سرطانی فناناپذیر (نامیرا) B تولید می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربرد وسیعی در تحقیق، تشخیص بالینی و درمان دارند.

Monocyte

مونوسیت: نوعی سلول خونی درگردش که از مغز استخوان منشأ می‌گیرد و پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی می‌باشد. مونوسیت‌ها به‌طور فعال به نواحی التهابی فراخوانده می‌شوند و در آن‌جا به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند.

Monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)

عامل محرک روده مونوسیتی (M-CSF): سایتوکاینی که از

سلول‌های T فعال، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های استرومال تولید می‌شود و باعث‌تحریک تولید مونوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان می‌گردد.

Monokine

مونوکاین: نام قدیمی سایتوکاینی که از سلول‌های بیگانه‌خوار تک‌هسته‌ای مونوسیت تولید می‌شود.

Mononuclear phagocytes

بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای: سلول‌هایی که از رده سلولی مشترکی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و و ظیفه اصلی آن‌ها بیگانه‌خواری است. این سلول‌ها، سلول‌های کمکی در مراحل شناسایی و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌باشند. هم‌چنین در نقش سلول‌های اجرایی در ایمنی و تطبیقی عمل می‌کنند. بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای به‌صورت سلول‌هایی که هنوز به‌طور کامل تمایز نیافته‌اند با نام مونوسیت، در خون گردش می‌کنند. این سلول‌ها پس از جایگزینی در بافت‌ها به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند.

Mucosa-associated lympoid tissue (MALT)

بافت لنفوئید وابسته به مخاط: مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌های موجود در مخاط مجاری معده ـ روده‌ای و تنفسی که در نقش جایگاه‌ها پاسخ ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌ها عمل می‌نمایند. بافت‌های لنفوئید وابسته به‌مخاط واجد لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی به‌ویژه سلول‌های T و مجموعه سازمان یافته‌ای از لنفوسیت‌ها می‌باشند که سرشار از سلول‌های B می‌باشند و در زیر اپی‌تلیوم مخاطی قرار دارند، مانند پلاک‌های پی‌یر در روده و لوزه‌های حلقی.

Mucosal-immune system

سیستم ایمنی مخاطی: بخشی از سیستم ایمنی که به میکروب‌هایی که از سطوح مخاطی به‌طور مثال مجاری معده ـ روده‌ای و تنفسی وارد بدن می‌شوند، پاسخ می‌دهند و فرد را در مقابل آن‌ها محافظت می‌کنند هر چند که به ارگانیسم‌های هم‌زیست مستقر در مخاط خارجی اپی‌تلیوم تحمل دارند. سیستم ایمنی مخاطی از بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط سازمان یافته مانند پلاک‌های پی‌یر و سلول‌های پراکنده در لامینا پروپریا تشکیل شده است.

Multiple myeloma

مالتیپل میلوما: تومور بدخیم سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی که ایمونوگلوبولین یا بخش‌هایی از مولکول‌های ایمونوگلوبولین را ترشح می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال حاصل از سلول‌های بیماران مالتیپل میلوما در بررسی‌های اولیه بیوشیمیایی ساختمان آنتی‌بادی بسیار مفید و کارآمد بوده‌اند.

Multivalency

چندظرفیتی: به واژه چند ظرفیتی (Polyvalency) مراجعه کنید.

Mycobacterium

مایکوباکتریوم: گونه‌ای از باکتری‌های هوازی که بسیاری از گونه‌های آن در درون بیگانه‌خوارها قادر به ادامه زندگی و حیات بوده و موجب بیماری می‌شوند. دفاع اصلی میزبان علیه مایکوباکتریوم‌هایی نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ایمنی سلولی (CMI) می‌باشند.

Myeloid-derived suppressor cells

سلول‌های مهاری مشتق از میلوئید: گروهی ناهمگون از پیش‌سازهای میلوئیدی نابالغ که در بافت‌های لنفوئید، خون یا تومورهای حیوانات حامل تومور و هم‌چنین بیماران مبتلا به سرطان مشاهده می‌شود. این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری را مهار می‌نماید در موش‌ها سلول‌های مزبور مولکول‌های سطحی Ly6C یا Ly6G و CDIIb و در انسان مولکول‌های CD33، CDIIb و CD15 را بارز می‌سازند.

N nucleotides

نوکلئوتیدهای N: نامی است که برای نوکلئوتیدهایی استفاده می‌شود که به‌طور تصادفی به نواحی اتصال بین قطعات ژن V، D و J در ژن‌های Ig و TCR در طی بلوغ لنفوسیت افزوده می‌گردند. اضافه‌شدن تا ۲۰ واحد از این نوکلئوتیدها، توسط آنزیم ترمینال دی اکسی ریبونوکلئوتیدل ترانسفراز، در تنوع گنجینه‌های Ig و TCR نقش دارد.

Naive lymphocyte

لنفوسیت مبتدی: لنفوسیت B یا T بالغ که برخورد قبلی با آنتی‌ژن نداشته و نیز از اخلاف لنفوسیت‌های بالغ تحریک‌شده با آنتی‌ژن نمی‌باشد. زمانی که لنفوسیت‌های مبتدی با آنتی‌ژن تحریک شوند، به لنفوسیت‌های اجرایی

نظیر سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی و یا سلول‌های T کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های مبتدی شاخص‌های سطحی و الگوهای گردشی خاصی دارند که از انواع لنفوسیت‌های تحریک‌شده متمایز می‌باشند (هم‌چنین «مبتدی» اشاره به شخص غیرمصون دارد).

Natural antibodies

آنتی‌بادی‌های طبیعی: آنتی‌بادی‌های IgM که به‌طور عمده از سلول‌های B-1 تولید می‌شوند و برای آنتی‌بادی‌های شایع موجود در محیط و دستگاه معده‌ای ـ روده‌ای اختصاصی می‌باشند. افراد سالم دارای آنتی‌بادی‌های طبیعی هستند، اما علائمی از عفونت در آن‌ها وجود ندارد. این آنتی‌بادی‌ها در نقش سازوکارهای دفاعی از پیش ساخته‌شده علیه میکروب‌هایی که قادر به نفوذ از سدهای پوششی می‌باشند، عمل می‌کنند. برخیاز این آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO واکنش متقابل نشان می‌دهند و مسئول واکنش‌های انتقال خون ناسازگار می‌باشند.

Natural killer (NK) cells

سلول‌های کشنده طبیعی: زیرگروهی از لنفوسیت‌های مشتق از مغز استخوان که از سلول‌های B یا T متفاوتند و در پاسخ ایمنی ذاتی، سلول‌های آلوده به میکروب را با کمک سازوکارهای تخریب بی‌وسطه و نیز با ترشح IFN-γ از بین می‌برند. سلول‌های NK گیرنده‌های آنتی‌ژن خاص رده سلولی نظیر گیرنده‌های Ig یا TCR را بروز نمی‌دهند و فعال‌شدن آن‌ها از طریق مجموعه‌ای از گیرنده‌های تحریکی و مهاری سطحی سلول انجام می‌شود. گیرنده‌های مهاری مولکول‌های MHC خودی را شناسایی می‌کنند.

Natural killer T cell (NKT cells)

سلول‌های NKT: زیرگروه کوچکی از لنفوسیت‌ها که مولکول‌های سطحی سلول T و بعضی از شاخص‌های سطحی سلول‌های NK را بارز می‌سازند. بعضی از سلول‌های NKT به نام NKT نامتغیر (NKT) گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T آلفا بتا را با نوع محدود بروز می‌دهند. سلول‌های اخیر آنتی‌ژن‌های لیپیدی عرضه‌شده توسط مولکول‌های CD1 را شناسایی نموده و فعالیت‌های مختلفی همانند سلول‌های T کمکی دارند.

Negative selection

گزینش منفی: فرآیندی که در جریان آن لنفوسیت‌های در حال تکاملی که گیرنده‌های واکنش‌گر با آنتی‌ژن خودی را بروز می‌دهند، حذف می‌شوند. این روند باعث تثبیت تحمل به خود می‌شود. گزینش منفی لنفوسیت‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) به‌طور کامل شناخته شده است و اتصال با میل پیوندی تام زیاد تیموسیت به مولکول‌های MHC خودی همراه با پپتیدهای متصل بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در تیموس می‌باشد که منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده تیموسیت می‌شود.

Neonatal Fc receptor (FcRn)

گیرنده Fc نوزادی: گیرنده Fc اختصاصی IgG که سبب انتقال Igg مادری از طریق جفت و اپی‌تلیوم روده نوزاد می‌شود. FcRn به مولکول MHC کلاس I شباهت دارد. البته نوعی از این گیرنده که در بالغین وجود دارد از تجزیه آنتی‌بای‌های IgG پلاسمایی جلوگیری می‌کند.

Neonatal immunity

ایمنی نوزادان: ایمنی هومورال از غیرفعال علیه عفونت‌ها که در ماه‌های اولیه زندگی و قبل از تکامل کامل سیستم ایمنی در پستانداران دیده می‌شود. ایمنی دوره نوزادی را آنتی‌بادی‌های مادری که از جفت عبور می‌کنند و قبل از تولد وارد گردش خون جنین شده‌اند و نیز آنتی‌بادی‌های موجود در شیر که پس از تغذیه نوزاد از سلول‌های پوششی (اپی‌تلیوم) روده می‌گذرند و وارد بدن نوزاد می‌شوند، ایجاد می‌کنند.

Neutrophil (also polymorphonuclear leukocyte, PMN)

نوتروفیل (لکوسیت چندهسته‌ای): نوعی سلول بیگانه‌خواری با هسته چند قسمتی و سیتوپلاسمی مملو از گرانول‌ها یا آنزیم‌های تجزیه‌کننده فراوان‌ترین گلبول سفید در گردش است و با نام لکوسیت چندهسته‌ای (پلی‌مورفونوکلئر، PMN) نیز خوانده می‌شود. این سلول در نواحی التهاب حاد در نقش عمده‌ترین سلول حضور می‌یابد و علیه عفونت‌های باکتریایی عمل می‌کند.

Nitric oxide synthase

نیتریک اکساید سنتاز: یکی از اعضای خانواده‌ای از آنزیم‌ها که باعث ساخته‌شدن ترکیب کارآمد بر رگ (وازواکتیو) و میکروب‌کش نیتریک اکساید از L ـ آرژینین می‌شود.

ماکروفاژها پس از فعال‌شدن با محرک‌های مختلف میکروبی و یا سایتوکاین‌ها، نوع قابل القای این آنزیم را بارز می‌سازند.

NOD-like receptors (NKRs)

گیرنده‌های شبه NOD (NLRs): خانواده‌ای از پروتئین‌های چند مینی سیتوزولی که به‌عنوان حس‌گرهای حضور "حش‌ع‌ها و DAMPها در سیتوپلاسم عمل نموده و موجب فراخوانی سایر پروتئین‌ها برای تشکیل مجموعه انتقال پیام برای پیشبرد روند التهاب می‌شوند.

Notch1

Notch1: نوعی گیرنده انتقال پیام سطح سلول که پس از اتصال لیگاند به آن به‌طور پروتئولیتیک شکسته می‌شود. قطعه شکسته‌شده درون سلولی به درون هسته حرکت نموده و در آن‌جا بروز ژن را کنترلف می‌نماید. انتقال پیام از Notch1 برای متعهد نمودن پیش‌سازهای سلول T در حال تکامل به رده سلول‌های T آلفا بتا مورد نیاز می‌باشد.

Nuclear factor κB (Nf-κB)

عامل هسته‌ای کاپا B: خانواده‌ای از عوامل رونویسی که شامل پروتئین‌های هومودایمر و یا هترودایمری هستند که به پروتئین c-Rel شباهت دارند. پروتئین‌های NF-κB برای القای رونویسی از ژن‌های مهم در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی مورد نیاز می‌باشند.

Nuclear factor of activated T cells (NFAT)

عامل هسته‌ای سلول T فعال‌شده: نوعی عامل رونویسی که برای بروز ژن‌های IL-2، IL-4 و TNF و سایر سایتوکاین‌ها مورد نیاز است. چهار نوع مختلف از NFAT وجود دارد که هر کدام را ژن‌های جداگانه‌ای رمزدهی می‌کنند. NFATp و NFATc در سلول‌های T وجود دارند. NFAT سیتوپلاسمی از دفسفوریلاسیون با واسطه کلسی‌نوزین و وابسته به کلسیم کالمودولین فعال می‌شود و امکان می‌دهد که NFAT به درون هسته منتقل شود و به‌طور معمول همراه با سایر عوامل رونویسی نظیر AP-1 به توالی‌های تکراری در نواحی تنظیمی ژن‌های IL-2، IL-4 و سایر سایتوکاین‌ها اتصال یابد.

Nude mouse

موش برهنه: نژادی از موش که تکامل تیموس در آن‌ها صورت نمی‌گیرد و فاید لنفوسیت‌های T و نیز فولیکول‌های مو می‌باشند. موش‌های برهنه از نظر تجربی برای تعیین و شناسایی نقش لنفوسیت‌های T در ایجاد ایمنی یا بروز بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

Oncofetal antigen

آنتی‌ژن سرطانی ـ رویانی: پروتئین‌هایی که در سطح سلول‌های سرطانی و بافت‌های جنینی در حال تکامل به مقدار فراوان یافت می‌شوند، ولی در بافت‌های بالغین وجود ندارند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی این پروتئین‌ها، اغلب برای شناسایی هیستوپاتولوژیک (آسیب‌شناسی بافتی) تومورها و یا پیگیری رشد تومور در بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. CEA (CD66) و آلفا ـ فیتوپروتئین دو آنتی‌ژن سرطانی ـ رویانی (انکوفتال) هستند که به‌طور معمول در کارسینوم‌های خاصی بروز می‌کنند.

Opsonin

اپسونین (تسهیل‌کننده بلع): ماکرومولکولی که به سطح میکروب می‌چسبد و با کمک گیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شناسایی می‌شود و کارایی بیگانه‌خواری و بلع میکروب را افزایش می‌دهد. اپسونین‌ها شامل آنتی‌بادی‌های IgG ـ که با گیرنده Fcγ موجود در سطح فاگوسیت‌ها شناسایی می‌شوند ـ و هم‌چنین قطعات پروتئین‌های کمپلمان ـ که با CR1 (CD35) و اینتگرین لکوسیتی Mac-1 شناسایی می‌شوند ـ هستند.

Opsonization

تسهیل بلع (اپسونیزاسیون): فرآیند اتصال اپسونین‌هایی نظیر IgG و قطعات کمپلمان به سطوح میکروبی، که سبب مستعدشدن میکروب‌ها برای بلع با سلول‌های بیگانه‌خواری می‌شود.

Oral tolerance

تحمل خوراکی: سرکوب پاسخ‌های سیستمی ایمنی هومورال و سلولی بر ضد آنتی‌ژنی که پس از تجویز خوراکی به‌وجود آمده است و ناشی از ناکارایی (فلج) سلول‌های T اختصاصی همان آنتی‌ژن و یا تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌گر ایمنی نظیر عامل تغییر شد بتا (TGF-β) می‌باشد. تحمل خوراکی سازوکار احتمالی برای پیشگیری از ایجاد پاسخ‌های ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی و باکتری‌های هم‌زیست است که به‌طور طبیعی در مجاری روده‌ای ساکن می‌باشند.

P-nucleotides

نـــوکلئوتیدهای P: تـوالی‌هــای نـوکلئوتیدی تکـراری و وارونه‌شده کـوتاه در مـحل اتـصال‌های VDJ در ژن‌هـای بازآرایی شده Ig و TCR است. این توالی‌ها به‌وسیله برش غیرقرینه DNA سنجاقی شکل بینابینی توسط RAG-1 و RAG-2، در حـین وقـایع نـوترکیبی سـوماتیک تـولید مـی‌شوند. نـوکلئوتیدهای P در ایـجاد تـنوع اتـصالی در گیرنده‌های آنتی‌ژن شرکت می‌کنند.

Paracrine factor

عامل با اثر بر سلول مجاور (پاراکرین): مـولکولی کـه بـر سلول‌های نزدیک به سـلولی کـه آن عـامل را تـولید کـرده است، اثر می‌کند. اکثر سایتوکاین‌ها به‌صورت پاراکرین عمل می‌کنند.

Passive immunity

ایمنی غیرفعال: نوعی از ایمنی علیه آنتی‌ژن کـه مـتعاقب انـتقال آنـتی‌بادی یـا لـنفوسیت‌های فـرد مـصون بـه فـرد غیرمصون به‌وجود می‌آید. چنین فردی بدون آنکه برخورد قبلی با آن آنتی‌ژن داشته بـاشد و یـا در مـقابل آن آنـتی‌ژن پاسخی داده باشد، علیه آن مصون خواهد شد. نمونه‌ای از ایـــمنی غـــیرفعال، انـتقال سـرم انسـانی است کـه حـاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سموم میکروب‌های خاص یا زهر (سم) مار به فرد غیرایمن می‌باشد.

Patogen-associated molecular patterns (PAMPs)

الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن (PAMPs): ساختارهایی که با میکروارگانیسم‌ها، و نه پستانداران (میزبان)، تـولید شده و مورد شناسایی و تحریک سیستم ایمنی ذاتی میزبان می‌گردند. لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌ها و RNA دو رشـته‌ای ویروس‌ها مثال‌هایی از این‌گونه ساختارها می‌باشند.

Pathogenicity

بیماری‌زایی: توانایی میکروارگانیسم‌ها برای ایجاد بـیماری می‌باشد. سازوکارهای مـتعددی در بـیماری‌زایـی دخـالت می‌کنند که شامل تولید سموم، تحریک پاسخ‌های التـهابی میزبان و ایجاد اختلال در متابولیسم می‌باشد.

Pattern recognition receptors

گیرنده‌های شناسایی الگو: گیرنده‌های انتقال پیام سـیستم ایمنی بالاتر که ساختارهایی با نام الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) و الگوهای مولکولی مرتبط با تخریب (DAMPs) را شناسایی کرده و باعث فعال شدن پاسخ‌های ایـــمنی ذاتـــی مـــی‌شوند. نـــمونه‌هایی از گـــیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو شامل گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و گیرنده‌های شبه Nod (NLRs) می‌باشند.

Pentraxins

پنتراکسین‌ها: خانواده‌ای از پروتئین‌های پلاسمایی که پنج زیرواحد کروی یکسان دارند. بـه‌طور مـثال مـی‌توان مـاده واکنش‌گر مرحله حاد با نام پروتئین واکنش‌گر C (CRP) را نام برد.

Peptide-binding cleft (groove)

شیار اتصال به پپتید: قسـمتی از مـولکول MHC کـه بـه پپتیدها متصل می‌شود تا آن‌ها را به سـلول‌های T عـرضه کند. این شکاف از یک جفت مارپیچ آلفا که بر روی سطحی متشکل از هشت صفحه چین‌خورده بـتا (β) قـرار گـرفته است، تشکـــیل مـــی‌شود. واحـــدهای پـــلی‌مورف - اسیدآمینه‌هایی که در بین آلل‌های مختلف MHC متفاوتند - در درون و اطراف این شکاف واقع شده‌اند.

Perforin

پرفورین: پروتئینی شبیه به پـروتئین C9 کـمپلمان کـه در گـرانـول‌های لـنفوسیت‌های T سـلول‌کش (CTLs) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) یافت می‌شود. هنگامی که پرفورین از گرانول‌های CTLهای فعال‌شده و یا سلول‌های NK رها می‌شود، ورود گرانزیم‌ها را به درون سلول هـدف تسهیل نموده که این امر سرانجام موجب مرگ سلول در اثر آپوپتوز می‌شود.

Periarteriolar lymphoid sheath (PALS)

پـوشش لـنفاوی دور شـریانچه‌ای (PALS): حـلقه‌ای از لـنفوسیت‌ها کـه دور شـریانچه‌های کـوچک طـحال و در نزدیکی فولیکول‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند. هر PALS فقط لنفوسیت‌های T دارد که به‌طور تقریبی دوسوم آن‌ها $CD4^+$ و یک‌سوم بـقیه $CD8^+$ مـی‌باشند. در پـاسخ‌های ایـمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، لنفوسیت‌های B موجود در محل تماس بین PALS و فولیکول‌های B مـوجود در محل تماس بین PALS و فولیکول‌های فعال مـی‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌نمایند، تا مـراکـز زایـا را به‌وجود آورند.

Peripheral lymphoid organs and tissues

اعضا و بافت‌های لنفوئید محیطی: مجموعه سازمان‌یافته‌ای از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی که شامل طحال، گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط هستند و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در آن‌ها آغاز می‌شود.

Peripheral tolerance

تحمل محیطی: بی‌پاسخی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی وجود دارند ولی به‌طور معمول در اندام‌های لنفاوی زایا یافت نمی‌شوند. تحمل محیطی بر اثر شناسایی آنتی‌ژن‌ها در غیاب محرک‌های کمکی لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا تحریک پایدار و مکرر آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شود.

Peyer's patches

پلاک‌های پی‌یر: بافت لنفوئید سازمان‌یافته در لامینا پروپریای روده کوچک که پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خوراکی از آن‌جا آغاز می‌شود. پلاک‌های پی‌یر اغلب از سلول‌های B و به تعداد کم از سلول‌های T و سلول‌های کمکی تشکیل شده‌اند. این بافت‌ها شبیه به فولیکول‌هایی است که در گره‌های لنفاوی یافت می‌شوند و اغلب دارای مراکز زایا می‌باشند.

Phagocytosis

بیگانه‌خواری: فرآیندی که طی آن سلول‌های ویژه سیستم ایمنی ذاتی از قبیل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ذرات بزرگ (با قطر بیش از نیم میکرومتر) نظیر میکروب‌ها را در بر می‌گیرند. سلول طی فرآیندی وابسته به انرژی و اسکلت سلولی و با کمک زوائی از غشای پلاسمایی خود ذره را احاطه می‌کند. این فرآیند منجر به تشکیل وزیکول‌های درون سلولی با نام فاگوزوم می‌شود که حاوی ذره بلعیده شده می‌باشد.

Phagosome

فاگوزوم: وزیکول درون سلول متصل به غشا که حاوی میکروب‌ها و یا مواد ذره‌ای حاصل از محیط خارج سلولی می‌باشد. فاگوزوم‌ها در جریان فرآیند بیگانه‌خواری تشکیل شده و ادغام آن‌ها با سایر ساختمان‌های وزیکولی نظیر لیزوزوم‌ها به تخریب آنزیمی ماده بلع شده منجر می‌شود.

Phosphatase (Protein phosphatase)

فسفاتاز (پروتئین فسفاتاز): آنزیمی که گروه‌های فسفات را از زنجیره‌های جانبی برخی بنیان‌های خاص اسیدآمینه پروتئین‌ها جدا می‌کند. پروتئین فسفاتازهای موجود در لنفوسیت‌ها نظیر CD45 یا کلسی‌نورین، فعالیت مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام و عوامل رونویسی مختلف را تنظیم می‌کنند. برخی از پروتئین فسفاتازها برای واحدهای فسفوتیروزین و بقیه برای واحدهای فسفوسرین وفسفوترئونین اختصاصی می‌باشند.

Phospholipase $C\gamma$ ($PLC\gamma$)

فسفولیپاز $C\gamma$: آنزیمی که هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای پلاسمایی یعنی PIP2 را تسریع می‌کند و سبب تولید دو مولکول انتقال‌دهنده پیام شامل IP3 و DAG می‌شود. $PLC\gamma$ با اتصال آنتی‌ژن به گیرنده آنتی‌ژن در لنفوسیت‌ها فعال می‌شود.

Phytohemagglutinin (PHA)

فیتوهماگلوتینین (PHA): پروتئین متصل‌شونده به کربوهیدرات یا لکتین که گیاهان تولید می‌کنند و باعث اتصال متقاطع مولکول‌های سطحی سلول T انسان، به‌طور مثال گیرنده سلول T، و در نتیجه فعال‌شدنرده‌های متعدد (پلی‌کلونال) و آگلوتیناسیون سلول‌های T می‌شوند. PHA اغلب در ایمونولوژی تجربی برای مطالعه فعال‌شدن سلول‌های T مورد استفاده قرار می‌گیرد. در پزشکی بالینی از PHA برای ارزیابی کارکرد سلول‌های T بیمار با القای میتوز در سلول‌های T به منظور تعیین کاریوتایپ در سایتوژنتیک استفاده می‌شود.

Plasmablast

پلاسمابلاست: سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در گردش خون که احتمال می‌رود پیش‌ساز پلاسماسل‌های مستقر در مغز استخوان و سایر بافت‌ها باشند.

Plasma cell

پلاسما سل: لنفوسیت B دگرگون‌شده کامل که آنتی‌بادی ترشح می‌کند و دارای شکل بافت‌شناسی مشخص بیضی شکل با هسته غیرمرکزی و هاله‌ای در اطراف هسته می‌باشد.

Platelet-activating factor (PAF)

عامل فعال‌کننده پلاکتی (PAF): میانجی لیپیدی مشتق از فسفولیپیدهای غشایی که در بسیاری از انواع سلول‌ها از جمله ماست‌سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال یافت می‌شود.

PAF باعث انقباض برونش‌ها و اتساع رگی و نشت مایع درون رگ می‌شود. این عامل احتمال دارد که میانجی مهمی در حمله‌های بیماری آسم باشد.

Polyclonal activators

فعال‌کننده رده‌های متعدد (پلی‌کلونال): عواملی که قادرند رده‌های متعدد از لنفوسیت‌ها بدون توجه به ویژگی‌های آنتی‌ژنی آن‌ها فعال نمایند. نمونه‌هایی از فعال‌کننده‌های رده‌های متعدد عبارتند از: آنتی‌بادی علیه IgM برای سلول‌های B و آنتی‌بادی ضد CD3، سوپر آنتی‌ژن‌های باکتریایی و PHA برای سلول‌های T.

Poly-Ig receptor

گیرنده چند ایمونوگلوبولین: گیرنده Fc موجود در سطح سلول‌های پوشش مخاطی که سبب انتقال IgA و IgM از میان سلول‌های پوششی به مجرای درون روده می‌شود.

Polymerase chain reaction (PCR)

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز: روشی سریع برای رونویسی و تکثیر توالی‌های خاصی از DNA در اندازه بیش از ۱ کیلوباز که برای آماده‌سازی و تجزیه و تحلیل ژن‌ها کاربرد وسیعی در تمام شاخه‌های زیست‌شناسی مولکولی دارد. این روش بر استفاده از پرایمرهای اولیگونوکلئوتیدی کوتاهی استوار است که مکمل توالی‌های التهابی DNA مورد نظر هستند و شامل چرخه‌های تکراری ذوب، اتصال و ساخت DNA می‌باشد.

Polymorphism

پلی‌مورفیسم (چندشکلی): وجود دو یا چندین نوع مختلف از ژنی خاص که دارای فراوانی ثابتی در جمعت می‌باشد. هر یک از انواع یک ژن پلی‌مورف، آلل نام دارند. هر فرد احتمال دارد که دو آلل مختلف از یک ژن را داشته باشد که هر کدام از آن‌ها را از یکی از والدین به ارث می‌برد. ژن‌های MHC پلی‌مورف‌ترین ژن‌ها در ژنوم پستانداران هستند.

Polyvalency

چندظرفیتی: وجود چندین توالی از اپی‌توپی یکسان در سطح مولکول آنتی‌ژنی، سطح سلول یا ذره است. آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی (به‌طور مثال پلی‌ساکاریدهای کپسول باکتری‌ها) اغلب می‌توانند لنفوسیت‌های B را بدون نیاز به همکاری سلول‌های T کمکی فعال نمایند. این واژه مترادف Multivalency می‌باشد.

Positive selection

گزینش مثبت: فرآیندی است که طی آن سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) که TCR های آن‌ها به مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی متصل می‌شوند، از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده رهایی می‌یابند. در حالی که تیموسیت‌هایی که گیرنده آن‌ها نمی‌توانند مولکول‌های MHC خودی را شناسایی کنند، می‌میرند. گزینش مثبت باعث می‌شود که پاسخ سلول‌های T، محدود به MHC خودی شود. به‌طوری که سلول‌های $CD8^+$ T برای مجموعه پپتید همراه با مولکول‌های MHC کلاس I و سلول‌های $CD4^+$ T برای مجموعه پپتید همراه با مولکول‌های MHC کلاس II اختصاصی می‌شوند.

Pre-B cell

پیش‌لنفوسیت B: سلول B در حال تکامل که فقط در بافت‌های خون‌ساز یافت می‌شود و از نظر مرحله تکاملی با بروز زنجیره‌های سنگین مو (μ) سیتوپلاسمی و زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین را ندارد. گیرنده‌های پیش‌لنفوسیت B از زنجیره‌های μ و زنجیره‌های سبک جانشین تشکیل شده‌اند و پیام‌هایی را مخابره می‌کنند که موجب تحریک بلوغ پیش‌لنفوسیت به سلول B نابالغ می‌شوند.

Pre-B cell receptor

گیرنده پیش‌لنفوسیت B: گیرنده‌ای است که در لنفوسیت‌های B در حال تکامل در مرحله پیش‌لنفوسیت B بارز می‌شود و از یک زنجیره سنگین μ و یک زنجیره سبک جانشین تشکیل شده است. زنجیره سبک جانشین از دو پروتئین تشکیل شده که عبارتند از: پروتئین $\lambda5$ که همولوگ دمین C زنجیره سبک λ است و پروتئین Pre-B که همسان دمین متغیر (V) است. گیرنده پیش‌لنفوسیت B به پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ متصل می‌شود و مجموعه گیرنده سلول فوق را به‌وجود می‌آورد. گیرنده‌های Pre-B برای تحریک تکثیر و ادامه بلوغ سلول‌های B در حال تکامل مورد نیاز می‌باشند. هنوز اتصال یا عدم اتصال گیرنده پیش‌لنفوسیت B به لیگاندی اختصاصی مشخص نشده است.

Pre-T cell

پیش‌لنفوسیت T: لنفوسیت T در حال تکامل در تیموس که

از نظر مرحله تکاملی با بروز زنجیره بتای TCR مشخص می‌شود، اما فاقد زنجیره آلفا، CD4 و CD8 بخشی از گیرنده سلول را تشکیل می‌دهد که در سطح سلول بروز می‌یابد.

Pre-T cell receptor

گیرنده پیش‌لنفوسیت T: گیرنده‌ای که در سطح پیش‌لنفوسیت T بروز می‌یابد و شامل زنجیره‌های بتای TCR و پروتئین Pre-Tα می‌باد. این گیرنده به مولکول‌های CD3 و زتا متصل می‌شود و مجموعه گیرنده سلول پیش‌لنفوسیت T را به‌وجود می‌آورد. کارکرد این مجموعه شبیه به مجموعه گیرنده پیش‌لنفوسیت B در تکامل سلول‌های B است. یعنی پیام‌هایی را مخابره می‌کند که موجب تحریک تکثیر و بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن و سایر وقایع تکاملی می‌شود. هنوز اتصال یا عدم اتصال گیرنده پیش‌لنفوسیت B به لیگاندی اختصاصی مشخص نشده است.

Pre-Tα

Pre-Tα: پروتئین درون غشایی ثابتی با یک دمین خارج سلولی شبه ایمونوگلوبولین که در پیش‌لنفوسیت‌های T به زنجیره‌های بتای TCR متصل می‌شود و مجموعه گیرنده پیش‌لنفوسیت T را به‌وجود می‌آورد.

Primary immune response

پاسخ ایمنی اولیه: پاسخ ایمنی تطبیقی که پس از نخستین مواجهه با آنتی‌ژن بیگانه در هر فرد به‌وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ‌هایی که پس از مواجهه دوم یا مواجهه‌های بعدی ایجاد می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی اولیه از سرعت و شدت کمتری برخوردار هستند.

Primary immunodeficiency

نقص ایمنی اولیه: به واژه نقص ایمنی مادرزادی مراجعه شود.

Pro-B cell

سلول پرو B (پیش سلول B): نخستین سلول B در حال تکامل در مغز استخوان است. اولین سلولی استکه برای تولید رده لنفوسیتی B متعهد می‌شود. سلول‌های پرو B ایمونوگلوبولین تولید نمی‌کنند ولی به‌علت بروز مولکول‌های سطحی مختص رده B نظیر CD19 و CD10 می‌توان آن‌ها را از سایر سلول‌های نابالغ تشخیص داد.

Pro-T cell

سلول پرو T (پیش سلول T): سلول T در حال تکامل در ناحیه قشر تیموس است که به‌تازگی از مغز استخوان به آن‌جا منتقل شده است و TCR، CD3 و زنجیره زتا یا مولکول‌های CD4 و CD8 را بروز نمی‌دهد. سلول‌های پرو T را تیموسیت‌های منفی مضاعف (دو بار منفی) نیز می‌نامند.

Professional antigen-presenting cells (professional apcs)

سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCهای حرفه‌ای): سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای لنفوسیت‌های T کمکی، شامل سلول‌های دندریتیک، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و لنفوسیت‌های B هستند که همگی قادر به بروز مولکول‌های MHC کلاس II و محرک‌های کمکی می‌باشند. مهم‌ترین سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T، سلول‌های دندریتیک هستند.

Programmed cell death

مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده: مسیر مرگ سلولی با روند آپوپتوز است که در لنفوسیت‌هایی که از محرک‌های حیاتی ضروری نظیر عوامل رشد یا محرک‌های رشد محروم شده‌اند، اتفاق می‌افتد. مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را با رهاسازی سیتوکروم C میتوکندری به درون سیتوپلاسم و فعال‌شدن کاسپاز ـ ۹ (caspase-9) و شروع مسیر آپوپتوز مشخص می‌شود.

Promoter

راه‌انداز (پروموتر): توالی از DNA که نزدیک انتهای 5' ناحیه آغاز رونویسی ژن ـ که پروتئین‌های آغازگر رونویسی به آن متصل می‌شوند ـ قرار دارد. اصطلاح پروموتور اغلب برای توصیف ناحیه تنظیمی کامل 5' ژن به‌کار می‌رود که شامل تشدیدکننده‌ها نیز می‌باشد. این تشدیدکننده‌ها توالی‌هایی هستند که به عوامل رونویسی متصل می‌شوند و از طریق واکنش با مجموعه رونویسی اصلی باعث افزایش سرعت شروع رونویسی می‌شوند. سایرتشدیدکننده‌ها احتمال دارد که در فاصله بسیار دورتری از راه‌انداز ژن یعنی در سمت 5' اینترفرون‌ها و یا در سمت 3' ژن وقاع شده باشند.

Prostaglandins

پروستاگلاندین‌ها: گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق از اسید آراشیدونیک هستند که در انواع زیادی از سلول‌ها در مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند و دارای ویژگی‌هایی مانند متسع‌کننده رگ، منقبض‌کننده برونش‌ها و فعالیت کموتاکتیک می‌باشند. پروستاگلاندین‌های تولیدشده از ماست سل‌ها میانجی‌های مهمی در واکنش‌های آلرژیک هستند.

Proteasome

پروتئازوم: مجموعه آنزیمی چند پروتئینی بزرگی است که فعالیت پروتئولیتیک گسترده‌ای دارد و در سیتوپلاسم اکثر سلول‌ها یافت می‌شود. پروتئازوم پروتئین‌های سیتوزولی را به پپتیدهایی تبدیل می‌کند که به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. پروتئین‌ها در اثر اتصال کووالان به مولکول‌های یوبیکوئیتین (ubiquitin) هدف تجربه پروتئازومی قرار می‌گیرند.

Protein kinase C (PKC)

پروتئین کیناز C (PKC): هر یک از ایزوفرم‌های مختلف آنزیمی که موجب فسفوریله‌شدن ریشه‌های سرین و ترئونین در سوبستراهای پروتئینی مختلف می‌شوند و به دنبال آن مسیرهای انتقال پیام متنوعی را تحریک و منجر به فعال‌شدن عوامل رونویسی می‌شوند. در لنفوسیت‌های T و B پروتئین کیناز C (PKC) با دی آسیل گلیسرول (DAG) فعال می‌شوند که خود در پاسخ به اشغال گیرنده‌های آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید.

Protein tyrosine kinases (PTKs)

پروتئین تیروزین کیناز (PTKs): آنزیم‌هایی هستند که موجب فسفوریله‌شدن ریشه‌های تیروزین در پروتئین‌ها می‌شوند و در نتیجه واکنش‌های وابسته به فسفوتیروزین در پروتئین‌ها را تشدید می‌کنند. آنزیم‌های PTK در مسیرهای انتقال پیام متعددی در سلول‌های سیستم ایمنی دخالت دارند.

Protozoa

تک یاخته: ارگانیسم‌های تک سلولی یوکاریوتی پیچیده‌ای هستند که بسیاری از آن‌ها انگل انسان هستند و موجب ایجاد بیماری می‌شوند. مثال‌هایی از تک‌یاخته‌های بیماری‌زا عبارتند از: آنتاماهیستولیتیکا که اسهال خونی آمیبی ایجاد می‌کند، پلاسمودیوم که ایجاد مالاریا می‌کند و لیشمانیا که باعث بروز سالک می‌شود. تک‌یاخته‌ها هر دو گروه پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک می‌کنند. تهیه واکنش کارآمد بر علیه این ارگانیسم‌ها با مشکلات فراوانی مواجه بوده است.

Provirus

پروویروس (پیش‌ویروس): رونوشتی از DNA ژنوم رتروویروس‌ها که وارد ژنوم میزبان می‌شود و از آن ژهای ویروسی رونویسی و دوباره ساخته می‌شوند. پروویروس‌های HIV مدت‌های طولانی غیرفعال باقی می‌مانند و در نتیجه شکل نهفته‌ای از عفونت IV هستند که در دسترس سیستم دفاعی نمی‌باشند.

Purified antigen (subunit) vaccine

واکسن آنتی‌ژنی خالص شده (زیرواحد): واکسنی که از آنتی‌ژن‌های خالص و یا زیرواحدهای میکروب‌ها ساخته شده است. نمونه‌هایی از این نوع واکسن عبارتند از: توکسوئیدهای کزاز و دیفتری، واکسن‌های پلی‌ساکاریدی هموفیلوس آنفلوانزا و پنوموکوک، واکسن‌های پلی‌پپتیدی خالص شده ضد هپاتیت B و ویروس آنفلوانزا، واکسن‌های خالص شده آنتی‌ژنی می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول‌های T کمکی را تحریک کنند و اما قادر به القای پاسخ‌های لنفوسیت T سلول‌کش (CTLs) نمی‌باشند.

Pyogenic bacteria

باکتری چرک‌زا: باکتری‌هایی از قبیل استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌های گرم مثبت هستند که پاسخ‌های التهابی غنی از گلبول‌های سفید چند هسته‌ای را تحریک و ایجاد چرک می‌کنند. ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی بر ضد این نوع باکتری‌ها، کارآیی سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی را برای حذف عفونت‌ها تا حد زیادی افزایش می‌دهد.

Rac

Rac: پروتئینی کوچک است که به نوکلئوتید گوانین متصل می‌شود و در مراحل اولیه فعال‌سازی سلول T با عامل تعویض‌کننده GDP-GTP یعنی Vav فعال می‌شود. GTP.Rac آبشار سه مرحله‌ای پروتئین کیناز را به راه می‌اندازد که منجر به فعال‌شدن پروتئین کیناز فعال شده در اثر استرس (SAP)، کیناز پایانه آمینی c-Jun (JNK) و کیناز p38 می‌شود که به MAP کینازها شباهت دارند.

Radioimmunoassay

سنجش ایمنی با ماده رادیواکتیو (رادیوایمونواسی): روشی بسیار حساس و اختصاصی در ایمنی‌شناسی برای تعیین غلظت آنتی‌ژن در محلول است که با استفاده از آنتی‌بادی نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو و مختص آنتی‌ژن انجام می‌شود. به‌طور معمول دو آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی اول غیرنشان‌دار و متصل به سطح جامد است و به آنتی‌ژنی که باید تعیین غلظت شود، اتصال می‌یابد. مقدار آنتی‌بادی نشان‌دار دوم که به آنتی‌ژن ثابت متصل می‌شود، بستگی به غلظت آنتی‌ژن در محلول مورد آزمایش دارد که با استفاده از شمارش‌گرهای رادیواکتیو تعیین می‌گردد.

Rapamycin

راپامایسین: نوعی داروی سرکوب‌گر ایمنی (هم‌چنین سیرولیموس نیز نامیده می‌شود) که برای جلوگیری از رد پیوند استفاده می‌شود. راپامایسین فعال‌شدن پروتئینی به نام هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند. پروتئین مزبور مولکول انتقال پیام کلیدی در مسیرهای مختلف متابولیک و رشد سلول شامل مسیر مورد نیاز برای تکثیر سلول T با واسطه IL-2 می‌باشد.

Ras

Ras: یکی از اعضای خانواده پروتئین‌های ۲۱ کیلودالتونی متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین است که فعالیت GTPase درون دارد و در مسیرهای انتقال پیام مختلفی در انواع سلول‌ها شرکت می‌کند ژن‌های ras جهش‌یافته با ایجاد بدخیمی‌ها ارتباط دارند. در هنگام فعال‌شدن سلول‌های T پروتئین‌های تطابق‌دهنده فسفوریله‌شده در واحدهای تیروزینی، Ras را به غشای پلاسمایی فرا می‌خوانند و در آن‌جا با عوامل تعویض‌کننده GDP-GTP فعال می‌گردد. سپس Ras GTP آبشار MAP کیناز را فعال می‌کند و موجب بروز ژن *fas* و تشکیل عامل رونویسی AP-1 می‌شود.

Reactive oxygen species (ROS)

گونه‌های واکنشگر اکسیژن: متابولیت‌های بسیار فعال اکسیژن شامل آنیون سوپراکساید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن که از بیگانه‌خوارهای فعال‌شده تولید می‌شوند. بیگانه‌خوارها از گونه‌های واکنشگر اکسیژن برای تولید اکسیدهای هالوژن استفاده می‌کنند که موجب تخریب باکتری‌های بلعیدهشده می‌شوند.این مواد احتمال دارد که از سلول‌های فوق آزاد شده و پاسخ‌های التهابی را تقویت یا آسیب بافتی ایجاد کند.

Reagin

راژین: آنتی‌بادی IgE که واکنش حساسیت شدید زودرس را میانجی‌گری می‌کند.

Receptor editing

ویرایش گیرنده: فرآیندی است که از طریق آن برخی از سلول‌های B نابالغ که در مغز استخوان آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کند، اختصاصی بودن ایمونوگلوبولین خود را تغییر می‌دهند. ویرایش گیرنده موجب فعال‌شدن ژن‌های RaG و نوترکیبی بیش‌تر در ناحیه VJ زنجیره سبک و ایجاد زنجیره سبک جدید می‌شود. این اعمال موجب می‌شوند که سلول‌گیرنده Ig متفاوتی را که خود واکنش‌گر نمی‌باشد، بروز دهد.

Recombination-activating genes 1 and 2 (RAG1 and RAG2)

ژن‌های فعال‌کننده نوترکیبی نوعی یک و دو (RAG1 و RAG2): ژن‌های رمزدهنده پروتئین‌های RAG1 و RAG2 که اجزای اختصاصی رکامبیناز V(D)J لنفوسیت می‌باشند و در سلول‌های B و T در حال تکامل بروز می‌یابند. پروتئین‌های RAG به توالی‌های شناسایی نوترکیبی متصل شده و در وقایع نوترکیبی DNA که منجر به تشکیل ژن‌های Ig و TCR می‌گردند، نقش اساسی دارند. بنابراین پروتئین‌های RAG برای بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن و بلوغ لنفوسیت‌های B و T مورد نیاز هستند.

Recombination signal sequences

توالی‌های پیام نوترکیبی: توالی‌های خاصی از DNA هستند که در نزدیکی قطعات V، D و J در جایگاه‌های گیرنده آنتی‌ژن قرار دارند و توسط مجموعه RAG1/RAG2 در طی نوترکیبی V(D)J مورد شناسایی قرار می‌گیرند. توالی‌های شناسایی از قطعات هفت نوکلئوتیدی ثابتی به نام هپتامر تشکیل شده‌اند که در مجاورت توالی فاصله‌گذار ۱۲ تا ۲۳ نوکلئوتیدی متغیری وجود دارند که به‌دنبال آن‌ها نیز قطعات ۹ نوکلئوتیدی ثابتی با نام نانومر قرار دارند.

Red pulp

پالپ قرمز: بخشی از ساختمان آناتومی و کارکردی طحال است که از سینوزوئیدهای رگی تشکیل شده‌اند که در بین آن‌ها تعداد زیادی گلبول قرمز طحال خون را از میکروب‌ها و سایر ذرات بیگانه و گلبول‌های آسیب‌دیده پاک‌سازی می‌کنند.

Regulatory T cells

سلول‌های T تنظیمی: جمعیتی از سلول‌های T که فعالیت سایر سلول‌های T را تنظیم می‌کنند. این سلول‌ها برای حفظ تحمل محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی ضروری هستند. اکثر سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ بوده و بسیاری از آن‌ها به‌طور دائم CD25، زنجیره آلفای گیرنده IL-2، و عامل رونویسی FoxP3 را بروز می‌دهند.

Respiratory burst

انفجار تنفسی: فرآیندی است که از طریق آن در ماکروفاژها و پلی‌مورفونوکلئرها واسطه‌های فعال اکسیژن از قبیل آنیون سوپراکساید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن تولید می‌شوند. انفجار تنفسی با آنزیم فاگوسیت اکسیداز میانجی‌گری می‌شود و به‌طور معمول با اثر میانجی‌های التهابی نظیر LTB_4، RAF و TNF و یا فرآورده‌های باکتریایی از قبیل پپتیدهای N ـ فورمیل متیونیل آغاز می‌شود.

Reverse transcriptase

آنزیم رونویسی معکوس: آنزیمی است که رتروویروس‌هایی از قبیل HIV آن را رمزدهی می‌کنند و موجب ساخته‌شدن نسخه DNA از RNA ژنومی ویروس می‌گردد. آنزیم رونویسی معکولس خالص شده در تحقیقات زیست‌شناسی مولکولی برای کلون کردن مولکول‌های cDNA رمزدهنده ژن مورد نظر از RNA پیامبر کاربرد زیادی دارد. از مهارکننده‌های آنزیم رونویسی معکوس برای دارودرمانی عفونت HIV-1 استفاده می‌کنند.

Rh blood group antigens

آنتی‌ژن‌های گروه خونی Rh: سیستم پیچیده‌ای از آلوآنتی‌ژن‌های پروتئینی که بر سطح غشاهای گلبول‌های قرمز خون بارز شده و عامل واکنش‌های انتقال خون و بیماری همولیتیک نوزادان می‌باشد. مهم‌ترین آنتی‌ژن Rh از نظر بالینی موسوم به D می‌باشد.

Rheumatoid arthritis

آرتریت روماتوئید: نوعی بیماری خودایمنی است که به‌طور عمده با آسیب التهابی مفاصل و گاهی نیز با التهاب رگ‌های خونی، ریه‌ها و سایر بافت‌ها مشخص می‌شود. در این بیماری در پوشش مفاصل ملتهب (سینوویوم) سلول‌های $CD4^+$ T، لنفوسیت‌های B فعال و پلاسماسل را می‌توان یافت. هم‌چنین در مایع سینوویال (مفصلی نیز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی متعددی همانند IL-1 و TNF وجود دارند.

RIG-like receptors (RLRs)

گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) گیرنده‌های سیتوپلاسمی سیستم ایمنی ذاتی که RNA ویروسی را شناسایی نموده و تولید اینترفرون‌های نوع یک را القا می‌نمایند. دو RLR شناخته‌شده RIG-1 (ژن القاشونده رتینوئیک اسید ـ ۱) و MAD5 (ژن مربوط با تمایز ملانوما ـ ۵) می‌باشند.

RoRγT (retinoid-related orphan receptor γ T)

RoRγT: نوعی عامل رونویسی که در سلول‌های T_H17 و سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید (LTi) بارز شده و برای تمایز آن‌ها مورد نیاز می‌باشد.

Scavenger receptors

گیرنده‌های رفتگر: خانواده‌ای از گیرنده‌های سطحی هستندکه در ماکروفاژها بروز می‌یابند. این گیرنده‌ها ابتدا در نقش گیرنده‌هایی شناخته شدند که موجب اندوسیتوز ذرات لیپوپروتئین با دانسیته کم استیله می‌شوند، اما می‌توانند به سایر میکروب‌ها نیز متصل شده و آن‌ها را ببلعند.

SCID mouse

موش SCID: آنزیم پروئین کیناز وابسته به DNA که برای ترمیم شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای لازم است، جهش ایجاد شده است. کمبود این آنزیم موجب اتصال غیرطبیعی قطعات ژنی Ig و TCR طی نوترکیبی شده و منجر به عدم بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن می‌گردد.

Secondary immune response

پاسخ ثانویه ایمنی: نوعی پاسخ ایمنی اکتسابی است که پس از دومین مواجهه با آنتی‌ژن یکسان به‌وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ ایمنی اولیه که پس ا نخستین مواجهه با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد، پاسخ ایمنی ثانویه سریع‌تر ایجاد می‌شود و شدت بیش‌تری نیز دارد.

Secondary immunodeficiency

نقص ایمنی ثانویه: به واژه نقص ایمنی اکتسابی مراجعه کنید.

Second-set rejection

رد ثانویه (رد پیوند مرحله دوم): رد پیوند آلوگرافت در فردی که از قبل بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های بافت دهنده به علت دریافت خون یا پیوند قبلی از همان دهنده حساس شده است. برخلاف رد اولیه که در فردی اتفاق می‌افتد که از قبل بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های دهنده حساس شده است، دومین حمله رد پیوند به دلیل وجود خاطرح ایمنی شناختی سریع است و در معرض ۲ تا ۳ روز اتفاق می‌افتد.

Secretory component

جزء ترشحی: بخش خارج سلولی گیرنده پلی ـ Ig که با تجزیه پروتئولیتیک ایجاد می‌شود و در مجرای روده به مولکول IgA متصل می‌شود.

Selectin

سلکتین: هر یک از سه پروتئین متصل شونده به کربوهیدرات که از نظر ساختمانی مشابه بوده و چسبیدن گلبول‌های سفید به سلول‌های اندوتلیال را تسهیل می‌کنند. هر مولکول سلکتین به‌صورت گلیکوپروتئین تک زنجیرهای درون غشایی با ساختمان یکسان است که دارای یک دمین خارج سلولی وابسته به کلسیم می‌باشد. انواع سلکتین‌ها عبارتند از: L‌ـ سلکتین (CD62L) که در گلبول‌های سفید، P‌ـ سلکتین (CD62P) که در پلاکت‌ها و اندوتلوم فعال شده و E‌ـ سلکتین (CD62E) که در اندوتلیوم فعال شده بروز می‌کنند.

Selective immunoglobulin deficiency

نقص انتخابی ایمونوگلوبولین‌ها: نوعی نقص ایمنی است که با فقدان یک یا چند کلاس یا زیر کلاس از ایمونوگلوبولین‌ها مشخص می‌شود. شایع‌ترین کمبود انتخابی ایمونوگلوبولین‌ها، کمبود IgA و پس از آن کمبود IgG2 و IgG3 می‌باشند. در بیماران مبتلا به این اختلال دارد که خطر ابتلا به عفونت‌های باکتریال افزایش یابد، اما بسیاری از این بیماران نیز حالت طبیعی دارند.

Self MHC restriction

محدودیت به MHC خودی: محدودیت (یا انحصار) سلول‌های T به شناسایی این دسته از آنتی‌ژن‌هایی که در زمان بلوغ در تیموس، با آن‌ها برخورد داشته‌اند (و بنابراین در نقش خودی در نظر گرفته می‌شوند) و اکنون به‌وسیله مولکول‌های MHC به آن‌ها عرضه شده‌اند.

Self-tolerance

تحمل به خود: بی‌پاسخی سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های خودی است که در اثر مواجهه با آنتی‌ژن‌های خودی به‌وجود می‌آید و موجب غیرفعال شدن یا مرگ لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر می‌شود. تحمل به خود یکی از ویژگی‌های اصلی سیستم ایمنی سالم است و هرگونه نقص در این پدیده منجر به ایجاد بیماری‌های خودایمنی می‌گردد.

Septic shock

شوک عفونی: نوعی عفونت باکتریایی بسیار شدید که به گردش خون منتشر می‌شود (عفونت جوان) و از مشخصه‌های آن کولاپس رگی، انعقاد منتشر درون رگی و اختلالات متابولیک است. این سندرم به‌علت آثار دیواره سلولی باکتری‌ها مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و پپتیدوگلیکان ایجاد می‌شود. مواد مزبور به TLRها بر سطح انواع مختلفی از سلول‌ها متصل گردیده و بروز سایتوکاین‌های التهابی شامل TNF و IL-12 را القا می‌نمایند.

Seroconversion

فرد آنتی‌بادی مثبت: تولید آنتی‌بادی‌های قابل تشخیص در سرم که در جریان عفونت یا در پاسخ به ایمنی‌زایی ایجاد می‌شوند و مختص آن میکروارگانیسم می‌باشند.

Serology

سرم‌شناسی: مطالعه آنتی‌بادی‌های خون (سرم) و واکنش آن‌ها یا آنتی‌ژن‌ها. واژه سرم‌شناسی را بعضی مؤلفی برای تشخیص بیماری‌های عفونی با ردیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی میکروب در سرم نیز به کار می‌برند.

Serotype

سروتایپ(سوش): زیرگروههای آنتی‌ژنی خاص از یک‌گونه میکروارگانیسم عفونت‌زا که با روش‌های سرم‌شناسی (یعنی آنتی‌بادی سرمی) می‌توان آنها را از سایر زیر گروه‌های همان‌گونه تشخیص داد. پاسخ‌های ایمنی هومورال ایجادشده بر ضد هر سروتایپ میکروبی، مثل ویروس آنفلوانزا باعث محافظت بر ضد سروتایپ دیگر نمی‌شود.

Serum

سرم: مایع فاقد سلول که پس از لخته‌شدن خون یا پلاسما باقی می‌ماند. آنتی‌بادی‌های خون در بخش سرمی آن یافت می‌شوند.

Serum amyloid (SAA)

آمیلوئید A سرمی: از پروتئین‌های مرحله حاد التهاب است که طی عفونت و التهاب و با اثر IL-1 و TNF القای ساخت آن از کبد افزایش می‌یابد و غلظت آن به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. SAA باعث فعال‌شدن کموتاکسی لکوسیت‌ها، بیگانه‌خواری، و چسبیدن به سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

Serum sikness

بیماری سرم: بیماریی است که در اثر تزریق غلظت‌های زیاد آنتی‌ژن پروتئینی به خون ایجاد می‌شود و با رسوب مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در دیواره رگ‌های خونی، به‌ویژه در کلیه‌ها و مفاصل مشخص می‌شود. رسوب مجموعه ایمنی منجر به فعال‌شدن و تثبیت کمپلمان در موضع و فراخوانی لکوسیت‌ها شده و ایجاد گلومرولونفریت و آرتریت می‌کند. بیماری سرم نخستین‌بار در بیمارانی شناسایی شد که تحت تزریق سرم اسبی حاوی آنتی‌بادی‌های ضد سم دیفتری قرار گرفته بودند.

Severe combined immunodeficiency(SCID)

نقص ایمنی مرکب شدید: بیماری‌های نقص ایمنی که در آن‌ها لنفوسیت‌های B و T ایجاد نمی‌شوند یا آن که کارکرد مناسبی ندارند، در نتیجه اختلال در ایمنی هومورال و ایمنی سلولی به‌وجود می‌آید. کودکان مبتلا به SCID به‌طور معمول در نخستین سال زندگی دچار عفونت‌های متعدد می‌شوند و بر اثر همین عفونت‌ها نیز می‌میرند. مگر آن‌که نقص ایمنی آن‌ها درمان شود. بیماری SCID دلایل ژنتیکی متعددی دارد.

Shwartzman reaction

واکنش شوارتزمن: مدل تجربی برای بررسی آثار آسیب‌شناختی لیپوپلی‌ساکارید (LPS) با کتریایی و TNF که برای ایجاد آن در خرگوش دو تزریق درون وریدی LPS به فاصله ۲۴ ساعت انجام می‌شود. پس از تزریق دوم، خرگوش دچار انعقاد درون رگی منتشر و انسداد رگ‌های خونی کوچک با تجمع نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها می‌شود.

Signal transducer and activator of transcription (STAT)

انتقال‌دهنده پیام و فعال‌کننده رونویسی (STAT): یکی از اعضای خانواده پروتئینی که در پاسخ به اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های سایتوکاینی نوع یک و دو، در نقش مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام و عوامل رونویسی عمل می‌کنند. مولکول‌های STAT در سیتوپلاسم سلول‌ها به حالت نرمال و به‌صورت منومر وجود دارند. پس از درهم تنیده‌شدن گیرنده‌های سایتوکاینی این مولکول‌ها به انتهای سیتوپلاسمی آن‌ها فراخوانده می‌شوند و در آن‌جا با آنزیم‌های JAK، تیروزین آن‌ها فسفوریله می‌شود. پروتئین‌های STAT فسفوریله‌شده به‌صورت دو رشته‌ای در می‌آیند. سپس به سمت هسته حرکت می‌کند و در هسته به ناحیه راه‌انداز ژن‌های مختلف متصل می‌شوند و رونویسی آن‌ها را تحریک می‌کنند. مولکول‌های STAT مختلف را سایتوکاین‌های متفاوتی فعال می‌کنند.

Simian immunodeficiency virus

ویروس نقص ایمنی میمون‌ها (STV): لنتی ویروس بسیار شبیه به HIV-1 است و در میمون‌ها بیماری مشابه ایدز ایجاد می‌کند.

Single-positive thymocyte

تیموسیت یگانه مثبت: پیش‌ساز سلول T در حال تکامل در تیموس است که فقط یکی از انواع مولکول‌های CD4 و CD8 (ولی نه هر دوی آن‌ها را) بروز می‌دهد. تیموسیت‌های مثبت منفرد به‌طور مده در ناحیه مرکزی تیموس یافت می‌شوند. این سل‌ها بعد از تکامل تیموسیت‌های مثبت مضاعف که هر دو مولکول CD4 و CD8 را داشته‌اند، ایجاد می‌شوند.

Smallpox

آبله: بیماریی است که با ویروس واریولا ایجاد می‌شود. آبله نخستین بیماری عفونی بود که پیشگیری از آن با واکسیناسیون ممکن شد. هم‌چنین نخستین بیماریی است که با اجرای برنامه واکسیناسیون جهانی به‌طور کامل ریشه‌کن شده است.

Sematic hypermulation

جهش‌های فراوان (هایپرموتاسیون) سوماتیک: جهش‌های نقطه‌ای فراوانی است که در زنجیره‌های سنگین و سبک

ایمونوگلوبولین‌ها در سلول‌های B مراکز زایا اتفاق می‌افتد. جهش‌هایی که موجب افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن شوند، باعث بقای انتخابی سلول‌های B تولیدکننده آن آنتی‌بادی‌ها و در نتیجه بلوغ میل پیوندی پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند.

Somatic recombination

نوترکیبی سوماتیک: فرآیند نوترکیبی DNA است که طی آن ژن‌های کارآمد رمزدهنده نواحی متغیر گیرنده‌های آنتی‌ژن در حین تکامل لنفوسیت‌ها به‌وجود می‌آیند. برای انجام این عمل تعداد معدودی از توالی‌های ژن‌های زاینده اولیه که در ابتدا از هم دور بودند، بر اثر حذف آنزیمی توالی‌های بینابینی و اتصال مجدد در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. این پدیده فقط در لنفوسیت‌های B یا T در حال تکامل اتفاق می‌افتد. این فرآیند را گاهی بازآرایی سوماتیک نیز می‌نامند.

Specificity

اختصاصی بودن: یکی از ویژگی‌های اصلی سیستم ایمنی اکتسابی است، به این مفهوم که پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های مختلف با قطعات یا قطعات کوچکی از آنتی‌ژن‌های بزرگ به‌وجود می‌آیند. به‌عبارت دیگر پاسخ‌های ایمنی قادرند که آنتی‌ژن‌ها را از یکدیگر تشخیص دهند. این ویژگی دقیق مربوط به گیرنده‌های آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها است که می‌توانند به یک مولکول متصل شوند اما قادر به اتصال به مولکول‌های دیگری که حتی تفاوت‌های جزئی با مولکول اول دارند، نمی‌باشند.

Spleen

طحال: از اندام‌های لنفاوی ثانویه است که در ربع فوقانی سمت چپ شکم قرار دارد. طحال جایگاه اصلی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی علیه آنتی‌ژن‌هایی است که در خون وجوددارند. پالپ قرمز طحال دارای سینوزوئیدهای رگی پر خون می‌باشد که با لایه‌ای از بیگانه‌خوارهای فعال پوشیده شده‌اند و آنتی‌ژن‌های اپسونیه شده و گلبول‌های قرمز آسیب‌دیده را می‌بلعند پالپ سفید طحال دارای لنفوسیت‌ها و فولیکول‌های لنفاوی است که سلول‌های B در آن‌جا فعال می‌شوند.

Src homology 2 (SH2) domain

دمین همسان Src دو: دمین با ساختار سه بعدی به طول تقریبی ۱۰۰ اسیدآمینه است که در بسیاری از پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام یافت می‌شود و با اتصال به فسفوتیروزین، امکان واکنش‌های غیرکووالان اختصاصی با سایر پروتئین‌ها را فراهم می‌کند. هر دمین SH2 دارای ویژگی اتصالی منحصر به فردی است که با اسیدهای آمینه مجاور فسفوتیروزین سطح پروتئین هدف مشخص می‌شود. پروتئین‌های مختلفی در وقایع انتقال پیام اولیه در لنفوسیت‌های B و T دخالت دارند که از طریق دمین SH2 با یکدیگر وارد واکنش می‌شوند.

Src homology 3 (SH3) domain

دمین همسان Src سه: دمین با ساختار سه بعدی به طول ۶۰ اسیدآمینه است که در بسیاری از پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام یافت می‌شود و مکان اتصال بین پروتئین‌ها را فراهم می‌کند. دمین‌های SH3 به ریشه‌های پرولین متصل‌شده و به‌طور هماهنگ با دمین‌های SH2 همان پروتئین عمل می‌کنند. برای مثال SOS مبادله‌کننده نوکلئوتید گوانین برای Ras، دارای هر دودمین SH2 و SH3 می‌باشد، که هر دو در اتصال SOS به پروتئین تطابق‌دهنده (آداپتور) Grb-2 دخالت دارند.

Stem cell

سلول بنیادی: سلول تمایزنیافته‌ای که به‌طور مداوم تقسیم می‌شود و سلول‌های بنیادی بیش‌تر و نیز سلول‌های رده‌های مختلف را به‌وجود می‌آورد. به‌طور مثال همه سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مشترکی منشأ می‌گیرند.

Superantigens

سوپرآنتی‌ژن‌ها (ابر آنتی‌ژن‌ها): پروتئین‌هایی که به همه آن دسته از سلول‌های T فرد که گروه خاص یا خانواده خاصی از ژن‌های V_β گیرنده سلول T را بروز می‌دهند اتصال می‌یابند و آن‌ها را فعال می‌کنند. ابر آنتی‌ژن‌ها به نواحی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) متصل می‌شوند و سپس به سلول‌های T عره می‌شوند و با نواحی ثابتی از V_β مولکول TCR واکنش می‌دهند. بسیاری از انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی ابر آنتی‌ژن هستند. اهمیت ابر آنتی‌ژن‌ها در توانایی آن‌ها برای فعال‌کردن رده‌های یادی از سلول‌های T است که منجر به تولید مقادیر زیاد

سایتوکاین‌ها و بروز سندرم بالینی شبیه به شوک سمی (عفونی می‌شوند.

Suppressor T cells

سلول T سرکوب‌گر: دسته‌ای از سلول‌های T که باعث مهار فعالیت و کارکرد سایر لنفوسیت‌های T می‌شوند. شناسایی لنفوسیت‌های T سرکوب‌گر مشکل است و این اصطلاح امروزه به‌طور محدود استفاده می‌شود. سلول‌های T که کارکرد کنترل‌کنندگی پاسخ‌های ایمنی آن‌ها به خوبی شناخته شده است به سلول‌های T تنظیمی موسوم می‌باشند.

Surrogate light chain

زنجیره سبک جانشین: مجموعه‌ای از دو پروتئین ثابت هستند که به زنجیره‌های سنگین مو (μ) در پیش‌لنفوسیت‌های B متصل می‌شوند و گیرنده سلول pre-B را به‌وجود آورند. دو پروتئین زنجیره سبک جانشین عبارتند از: پروتئین Vpre-B که مشابه دمین متغیر (V) زنجیره سبک است 5λ که با پیوند دی سولفیدی به زنجیره سنگین مو (μ) به‌طور کووالان متصل می‌شود.

Switch recombination

نوترکیبی تعویض ایزوتایپ: سازوکار مولکولی که طی آن ایزوتایپ آنتی‌بادی تعویض می‌شود. به این صورت که قطعه ژنی VDJ بازآرایی شده در سلول B تولیدکننده آنتی‌بادی به ژن ثابت (C) پایین‌دست متصل می‌شود و ژن‌های ثابت بینابینی حذف می‌شوند. سایتوکاین‌ها و مولکول‌های CD40 وقایع نوترکیبی DNA در نوترکیبی تعویض ایزوتایپ را تحریک می‌کنند و توالی‌های نوکلئوتیدی با نام نواحی تعویض در انجام آن دخالت دارند. این نواحی در اینترون‌های انتهای 5' هر لوکوس C_H قرار دارند.

Syk

Syk: نوعی تیروزین کیناز سیتوپلاسمی، مشابه ZAP-70 در سلول‌های T، که نقشی حیاتی در مراحل اولیه انتقال پیام در فعال‌شدن سلول B القایی توسط آنتی‌ژن دارد. Syk به تیروزین‌های فسفوریله در دنباله‌های سیتوپلاسمی زنجیره‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ از مجموعه BCR متصل شده و خود باعث فسفوریله‌شدن پروتئین‌های تطابق‌دهنده (آداپتور) گردیده که این امر موجب فراخوانی اجزای دیگر آبشار انتقال پیام می‌شود.

Syngeneic

هم‌ژن: یکسان از لحاظ ژنتیکی. همه حیوانات هر نژاد خالص با دوقلوهای تک تخمکی هم‌ژن می‌باشند.

Syngeneic graft

پیوند هم‌ژن: پیوند عضو از دهنده‌ای که از لحاظ ژنتیکی به‌طور کامل با گیرنده همسان است و رد نمی‌شود.

Synthetic vaccine

واکسن ساختنی (صناعی): واکسن‌هایی که فرآورده‌های آنتی‌ژنی از DNA نوترکیب هستند. امروزه واکسن‌های ساختنی برای هپاتیت B و ویروس هرپس سیمپلکس (تب‌خال) در واکسیناسیون استفاده می‌شوند.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

سندم پاسخ التهابی منتشر: تغییرات سیستمی که در بیماران مبتلا به عفونت‌های باکتریایی منتشر ایجاد می‌شوند. در نوع خفیف افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در خون، تب و افزایش غلظت واکنش‌گرهای مرحله حاد ایجاد می‌شود. فرآورده‌های باکتریایی نظیر لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و سایتوکاین‌های سیستم ایمنی ذاتی از واسطه‌های ایجاد این سندرم می‌باشند. نوع حاد سندرم پاسخ التهابی منتشر احتمال دارد که منجر به انعقاد درون رگی، سندرم دیسترس تنفسی بالغین و شوک عفونی شود.

Systemic lupus erythematosus (SLE)

لوپوس اریتماتوز منتشر: نوعی بیماری خودایمنی مزمن که به‌طور عمده زنان به آن مبتلا می‌شوند و با بثورات پوستی، آرتریت، گلومرولونفریت، آنمی‌همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی‌های سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در این بیماران اتوآنتی‌بادی‌های متفاوتی به‌ویژه آنتی‌بادی‌های ضد DNA ایجاد می‌شوند که با آنتی‌ژن‌های اختصاصی خود واکنش می‌دهند و مجموعه ایمنی به‌وجود می‌آیند که در جدار رگ‌های خونی کوچک بافت‌های متفاوت رسوب می‌کنند. بسیاری از عوارض بیماری SLE مربوط به تشکیل و رسوب همین مجموعه ایمنی می‌باشد.

T cell receptor (TCR)

گیرنده سلول T: گیرنده آنتی‌ژن مختص رده سلولی در لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T که مجموعه پپتیدهای

بیگانه متصل به مولکول‌های MHC خودی را در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی می‌کند. معمول‌ترین نوع TCR از دو زنجیره پلی‌پپتیدی درون غشایی ناهمسان آلفا و بتا که با پیوندهای دی سولفیدی به هم متصل می‌شوند، تشکیل شده است. هر زنجیره یک دمین متغیر شبه ایمونوگلوبولین در پایانه آمینی، یک دمین ثابت (C) شبه ایمونوگلوبولین، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و یک ناحیه درون سیتوپلاسمی کوتاه دارد. نوع دیگری از گیرنده سلول T در زیر رده کوچکی از سلول‌های T وجود دارد که از دو زنجیره گاما و دلتا تشکیل شده و آنتی‌ژن خاصی را شناسایی می‌کند.

T cell receptor (TCR) transgenic mouse

موش ترانس‌ژنیک (دارای ژن انتقالی) گیرنده سلول T: نوعی موش از نژادی که به طریقه ژنتیکی دستکاری گردیده و بارزکننده ژن‌های کارکردی آلفا و بتای TCR بوده و رمزدهنده TCR با اختصاصی بودن معین می‌باشد. به‌دلیل حذف آللی ژن‌های TCR درون‌زاد، اغلب و یا همه سلول‌های T تولیدی در این نوع موش دارای اختصاصی بودن آنتی‌ژنی یکسان می‌باشند. این حالت برای اهداف پژوهش‌های مختلفی مفید می‌باشد.

T follicular helper (T_{FH}) cells

سلول‌های کمکی فولیکولی (T_{FH}): زیرگروه ناهمگونی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که در درون فولیکول‌های لنفاوی حضور داشته وبرای پیام دادن به سلول‌های B در مرکز زایا حیاتی می‌باشد. سلول‌های T_{FH} مولکول‌های CXCR5 ، ICOS ، IL-21 و Bcl-4 را بارز می‌سازند.

T lymphocyte

لنفوسیت T: سلول مسئول ایجاد ایمنی سلولی در سیستم ایمنی تطبیقی است. لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند، در خون گردش می‌کنند. جمعیت اصلی سلول بافت‌های لنفوئید می‌باشند و به بافت‌های محیطی محل حضور آنتی‌ژن فراخوانده می‌شوند. این سلول‌ها گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول T (TCR) را بروز می‌دهند که قطعه‌های پپتیدی از پروتئین بیگانه را در کنار مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی شناسایی می‌کنند. زیرگروه‌های کارآمد این سلول، لنفوسیت T کمکی $CD4^+$ و لنفوسیت T $CD8^+$ با فعالیت سلول‌کشی (CTLs)

می‌باشد. خانواده T-box از عوامل رونویسی که تمایز سلول‌های T_H1 را از سلول‌های T مبتدی تسریع می‌نماید.

T-dependent antigen

آنتی‌ژن وابسته به T: آنتی‌ژنی که برای تحریک پاسخ آنتی‌بادی نیاز به هر دو گروه سلول‌های T کمکی و سلول‌های B دارد. آنتی‌ژن‌های وابسته به T، همگی مولکول‌های پروتئینی هستند که بعضی از اپی‌توپ‌های آن‌ها را لنفوسیت‌های T و بعضی دیگر را لنفوسیت‌های B شناسایی می‌کنند. سلول‌های T کمکی، سایتوکاین‌ها و مولکول‌های سطحی را تولید می‌کنند که رشد و تمایز سلول‌های B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. مشخصه پاسخ‌های ایمنی هومورال علیه آنتی‌ژن‌های وابسته به T، تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی بلوغ میل پیوندی و خاطره می‌باشد.

Tertiary lymphoid organ

اندام‌های لنفاوی ثالثیه: مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که در فولیکول‌های سلول B و نواحی سلول T سازمان یافته‌اند. این نواحی در جایگاه‌های التهاب مزمن با واسطه ایمنی مانند سینوویوم مفصل بیماران مبتلا به آرتیت روماتوئید ایجاد می‌شوند.

T-independent antigen

آنتی‌ژن مستقل از T: آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی از قبیل پلی‌ساکاریدها و لیپیدها که پاسخ‌های آنتی‌بادی را بدون نیاز به کمک لنفوسیت‌های T کمکی برمی‌انگیزند. آنتی‌ژن‌های مستقل از T اپی‌توپ‌های یکسان متعدد (تکرارشونده) دارند که قادرند ایمونوگلوبولین‌های غشای سلول B را به هم بپیوندند و آن‌ها را فعال نمایند. شایان توجه است که دو فرآیند تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی که نیاز به پیام‌های سلول‌های T کمکی دارند، در پاسخ‌های ایمنی هومورال علیه آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس کم‌تر مشاهده می‌شوند.

T_H1 cells

سلول‌های T_H1: زیرگروه کارکردی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که سایتوکاین‌های خاصی از قبیل IFN-γ را تولید می‌کنند. وظیفه اصلی آن‌ها تحریک سازوکارهای دفاع در مقابل عفونت‌ها، به‌خصوص میکروب‌های درون سلولی با واسطه بیگانه‌خوارها می‌باشد.

T_H2 cells

سلول‌های T_H2: زیرگروه کارکردی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که سایتوکاین‌های خاصی از قبیل IL-4، IL-5 و IL-3 را تولید می‌کنند. فعالیت‌های اصلی این سلول‌ها تحریک واکنش‌های ایمنی با واسطه IgE و ائوزینوفیل و ماست‌سل می‌باشد.

T_H17 cells

سلول‌های T_H17: زیرگروه کارکردی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که دسته خاصی از سایتوکاین‌های التهابی شامل ILL-17 را ترشح می‌نمایند. این سلول‌ها نقش حفاظتی در مقابل عفونت‌های باکتریایی و قارچی دارند و هم‌چنین واسطه ایجاد واکنش‌های التهابی در بیماری‌های خودایمن و دیگر بیماری‌های التهابی می‌شوند.

Thymic epithelial cells

سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی: سلول‌های اپی‌تلیال که در بافت بستر قشر و مرکز تیموس به‌وفور یافت می‌شوند و نقش اساسی در تکامل سلول های T دارند. در روند گزینش مثبت برای آنکه سلول‌های T در حال تکامل از مرگ برنامه‌ریزی‌شده رهایی یابند، باید پپتیدهای خودی متصل به مولکول‌های MHC را در سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموس شناسایی کنند.

Thymocyte

تیموسیت: پیش‌ساز لنفوسیت T بالغ که در تیموس حضور دارد.

Thymus

تیموس: اندامی دو لوبی که در مدیاستینوم قدامی قرار دارد و محل تکامل لنفوسیت‌های T از سلول‌های پیش ساز مغز استخوان می‌باشد. بافت تیموسی به بخش قشری و مرکزی تقسیم می‌شود که حاوی سلول‌های اپی‌تلیال بستر تیموسی، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و پیش‌سازهای بسیار زیاد سلول‌های T (تیموسیت) در مراحل مختلف بلوغ می‌باشند.

Tissue typing

تعیین بافت: تعیین نوع آلل‌های خاص MHC در هر فرد برای تعیین سازگاری بافت دهنده و گیرنده پیوند آلوگرافت می‌باشد. به تعیین بافت «تعیین HLA» نیز می‌گویند. این عمل به‌طور معمول با روش مولکولی (براساس PCR تعیین توالی آلل‌های HLA یا روش‌های سرم‌شناختی (لیز سلول‌های فرد با گروهی از آنتی‌بادی‌های ضد HLA) انجام می‌شود.

TNF receptor-associated factors (TRAFs)

عوامل وابسته به گیرنده TNF: خانواده‌ای از مولکول‌های تطابق‌دهنده که با دمین‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های مختلف از خانواده گیرنده‌های عامل نکروزدهنده تومور (TNF)، شامل TNFRII، گیرنده لنفوتوکسین بتا ($LT\text{-}\beta$) و مولکول CD40 واکنش می‌دهند. هرگروه از این گیرنده‌ها الگوی اسیدآمینه‌ای سیتوپلاسمی خاصی دارد که به مولکول‌های متفاوت TRAF متصل می‌شوند و باعث فراخوانی سایر مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام و بالاخره فعال‌شدن عوامل رونویسی AP-1 و $NF\text{-}\kappa B$ می‌شوند.

Tolerance

تحمل به خود (تولرانس): بی‌پاسخی سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌ها که در نتیجه غیرفعال‌شدن یا مرگ لنفوسیت‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن ایجاد می‌شود. تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی یکی از ویژگی‌های طبیعی سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشد. اما تحمل به آنتی‌ژن‌های بیگانه نیز احتمال دارد که تحت شرایط خاص مواجهه با آنتی‌ژن ایجاد شود.

Tolerogen

تحمل‌زا: آنتی‌ژنی که به جای ایمنی‌زایی و ایجاد پاسخ ایمنی باعث القای تحمل ایمنی‌شناختی می‌شود. بسیاری از آنتی‌ژن‌ها براساس نحوه تجویز، احتمال دارد که تحمل‌زا یا ایمنی‌زا شوند. تجویز غلظت زیاد آنتی‌ژن‌های پروتئینی بدون همراهی همیارها و تجویز خوراکی آنتی‌ژن‌ها می‌باشند.

Toll-like receptor

گیرنده شبه Toll: خانواده‌ای از گیرنده‌های شناسایی الگو در سیستم ایمنی ذاتی که بر سطح و کمک اندوزوم‌های بسیاری از انواع سلول‌ها بارز می‌شوند. این گیرنده‌ها ساختارهای میکروبی مانند اندوتوکسین و RNA ویروسی را شناسایی نموده و پیام‌هایی که منجر به بروز ژن‌های التهابی و ضدویروسی می‌شوند را انتقال می‌دهند.

Toxic shock syndrome

سندرم شوک عفونی: بیماری حادی که با کونژنکتیویت،

پوسته پوسته شده جلد، اسهال و شوک مشخص می‌شود. این بیماری در نتیجه استفاده از تامپون و به‌علت اثر نوعی ابر آنتی‌ژن باکتری استافیلوکوک طلایی بروز می‌کند.

Transfusion

انتقال خون: کاشت سلول‌های گردشی خون، پلاکت‌ها و یا پلاسما از فردی به فرد دیگر، انتقال خون به منظور اهداف درمانی در زمان از دست دادن خون به‌دلیل خون‌ریزی یا درمان کمبود در یک یا چند نوع سلول خونی به علت تولید ناکافی یا تخریب آن‌ها انجام می‌شود.

Transfusion reactions

واکنش‌های انتقال خون: واکنش ایمنی‌شناختی در مقابل فرآورده‌های خونی انتقال یافته که به‌طور معمول با اثر آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته در فرد گیرنده بر ضد آنتی‌ژن‌های سلول‌های خونی دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO با آنتی‌ژن‌های سازگار بافتی ایجاد می‌شود. واکنش‌های انتقال خون باعث تخریب درون رگی گلبول‌های قرمز و آسیب کلیه، تب، شوک، و انعقاد درون رگی منتشر می‌شوند.

Transgenic mouse

موش دارای ژن انتقالی (ترانس‌ژنیک): موشی که ژنی خارجی را در ژنوم خود بروز می‌دهد. این ژن به‌صورت توالی اختصاصی DNA به درون پیش هسته تخمک‌های بارور شده موش تزریق می‌گردد. ژن‌های انتقالی به‌طور تصادفی در محل شکستگی‌های کروموزومی وارد می‌شوند و به‌صورت صفات ساده مندلی به ارث می‌رسند. با طراحی ژن‌های انتقالی همراه توالی‌های تنظیمی مختص بافت، می‌توان موش‌هایی تولید کرد که ژنی را در بافت‌های خاصی بروز می‌دهند. موش‌های دارای ژن انتقالی در پژوهش‌های ایمنی‌شناسی برای مطالعه فعالیت‌های سایتوکاین‌ها، مولکول‌های سطحی سلول و مولکول‌های انتقال پیام اهمیت دارند.

Transplantation

پیوند: به روند انتقال سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌ها (یعنی پیوند) از فردی به فرددیگر یا از محلی در بدن به محل دیگر گفته می‌شود. از پیوند بافت برای درمان بیماری‌های مختلف که نارسایی برگشت‌ناپذیر مربوط به آن عضو یا بافت وجود دارد، استفاده می‌شود. مهم‌ترین مانع پیوند موفق عضو واکنش‌های ایمنی‌شناختی افراد به عضو پیوندشده (رد پیوند) است.

Transporter associated with antigen processing (TAP)

انتقال‌دهنده همراه با پردازش آنتی‌ژن (TAP): نوعی ناقل پپتیدی وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) که عوامل انتقال فعال پپتیدهای سیتوزولی به محل تشکیل مولکول‌های MHC کلاس I درشبکه اندوپلاسمی می‌باشد. TAP مولکولی دو زنجیره‌ای ناهمسان است که از پلی‌پپتیدهای TAP-1 و TAP-2 تشکیل شده است و هر دو از ژنی در ناحیه MHC رمزدهی شده است و هر دو از ژنی در ناحیه MHC رمزدهی می‌شوند. به دلیل آنکه وجود پپتیدها برای تشکیل مولکول‌های پایدار MHC ضروری می‌باشد، حیوانات دچار نقص در مولکول TAP، مولکول‌های MHC سطحی بسار کمی را بروز می‌دهند. بنابراین تکامل و فعال‌شدن سلولهای T CD_8^+ دچار نارسایی خواهد شد.

Tumor immunity

ایمنی در مقابل تومور: سازوکارهای سیستم ایمنی برای حفاظت فرد در مقابل بروز تومورها اگرچه پاسخ‌های ایمنی ضد تومورهایی که به‌طور طبیعی ایجاد می‌شوندرا می‌توان مشاهده کرد. اما ایمنی کارآمد فقط در مقابل تومورهایی ایجاد می‌شود که آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا را بروز دهند (به‌طور مثال تومورهایی که ویروس‌های سرطان‌زا ایجاد می‌کنند و آنتی‌ژن‌های ویروسی را بروز می‌دهند). پژوهش‌ها به‌منظور تقویت پاسخ‌های ضعیف ایمنی به سایر تومورها با روش‌های مختلف در جریان است.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)

لنفوسیت‌های ارتشاح یافته به تومور: لنفوسیت‌هایی که از ارتشاح التهابی درون یا اطراف توده سفت توموری برداشته‌شده با جراحی، جدا می‌شوند و اکثر آن‌ها سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری هستند. در نوعی از روش‌های تجربی درمان سرطان‌ها، لنفوسیت‌های ارتشاح یافته به تومور (TILs) را در محیط دارای غلظت زیاد IL-2 کشت می‌دهند و با روند انتقال سازگار به بدن بیمار بر می‌گردانند.

Tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF)

خانواده بزرگ گیرنده عامل نکروزدهنده تومور (TNDRSF): خانواده بزرگی از پروتئین‌های غشایی از نظر ساختاری شبیه به هم که به پروتئین‌های TNFSF متصل شده و پیام‌های تنظیم‌کنندگی تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بروز ژن التهابی را تولید می‌نمایند (بازگشت به پیوست دو).

Tumor necrosis factor super family (TNFSF)

خانواده بزرگ عامل نکروزهنده تومور: خانواده بزرگی از پروتئین‌های درون غشایی از نظر ساختاری شبیه به هم که فعالیت‌های مختلفی را در سلول پاسخ‌دهنده شامل تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بروز ژن التهابی، کنترل می‌نمایند. اعضای TNFSF به‌طور معمول هترودایمرهایی در درون غشای پلاسمایی و یا بعد از رهاشدن پروتئولیتیک از غشا شکل داده و سپس به مولکول‌های خانواده بزرگ گیرنده TNF هترودایمری متصل می‌شوند. این اتصال موجب به‌راه افتادن مسیرهای انتقال پیام مختلفی در سلول می‌شوند (بازگشت به پیوست سه).

Tumor-specific antigen

آنتی‌ژن اختصاصی تومور: آنتی‌ژنی که در سلول‌های توموری حیوانات آزمایشگاهی بروز می‌کند و آن‌ها را می‌توان با القای رد ایمونولوژیک پیوند آن تومور مشخص نمود. این نوع از آنتی‌ژن‌ها ابتدا در سارکوم‌های القا شده با مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند که قادر به القای روندهای رد تومورهای پیوندی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) بودند.

Tumor-specific transplantation antigen (TSTA)

آنتی‌ژن پیوند اختصاصی تومور (TSTA): آنتی‌ژنی که در سلول‌های توموری حیوانات آزمایشگاهی بروز می‌کند و آن‌ها را می‌توان با القای رد ایمونولوژیک پیوند آن تومور مشخص نمود. این نوع از آنتی‌ژن‌ها ابتدا در سارکوم‌های القا شده با مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند که قادر به القای روندهای رد تومورهای پیوندی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) بودند.

Two-signal hypothesis

فرضیه دو پیام: فرضیه‌ای که امروزه اثبات شده است و براساس آن هر لنفوسیت برای فعال شدن نیاز به دو پیام دارد. پیام اول آنتی‌ژن و پیام دوم عوامل پاسخ ایمنی ذاتی یا فرآورده‌های حاصل از میکروب می‌باشند. نیاز به پیام اول (آنتی‌ژن) مسبب و معرف اختصاصی بودن پاسخ ایمنی و نیاز به پیام دوم ـ محرک‌های اضافی که میکروب‌ها یا واکنش‌های ایمنی ذاتی ایجاد می‌کنند ـ اطمینان می‌دهد که پاسخ‌های ایمنی در هنگام نیاز ایجاد خواهند شد. به بیان دیگر پاسخ‌های ایمنی علیه مواد بالقوه آسیب‌زا (نظیر میکروب‌ها و مواد خطرناک) ایجاد می‌شود و علیه مواد مفید یا آنتی‌ژن‌های خودی بروز نمی‌کند. به پیام دوم محرک کمکی نیز گفته می‌شود که اغلب مولکول‌های غشایی در سطح سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن از قبیل پروتئین B7 می‌باشند.

Type I diabetes mellitus

دیابت شیرین نوع یک: نوعی بیماری با مشخصه کمبود انسولین که منجر به اختلالات متابولیسمی و رگی می‌شود. کمبود انسولین پیامد تخریب خودایمن سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین جزایر لانگرهانس در پانکراس در طی دوران کودکی می‌باشد. سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$، آنتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌ها از عوامل تخریب‌کننده سلول‌های جزایر هستند. این بیماران همچنین به دیابت ملیتوس وابسته به انسولین نیز موسوم می‌باشد.

Ubiquitination

یوبیکوئیتینه شدن: اتصال کووالان یک یا چند نسخه از پلی‌پپتیدی کوچک با نام یوبیکوئیتین به هر پروتئین یوبیکوئیتینه شدن پروتئین، آن را به اثر پروتئزوم ـ که مرحله‌ای مهم در پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیر MHC کلاس I می‌باشد ـ حساس می‌سازد.

Urticaria

کهیر: توالی از DNA که دمین‌های متغیر (V) زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولین یا زنجیره آلفا، بتا، گاما و دلتای گیرنده سلول T را رمزدهی می‌کند. در هر جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن، قطعه‌های ژنی متغیر متفاوتی وجود دارد که هر یک از آن‌ها طی تکامل لنفوسیت‌ها به قطعه‌های تنوع (D) یا اتصالی (J) پایین‌دست با روند نوترکیبی متصل می‌شوند و ژن‌های گیرنده کارآمد آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند.

V(D)J recombinase

ریکامبیناز V(D)J: محصولی از آنتی‌ژن میکروبی همراه همیار (ادجوان) که به افراد تلقیح می‌شود و پاسخ‌های ایمنی مصونیت بخش علیه عفونت‌های میکروبی را بر می‌انگیزد. آنتی‌ژن در واکسن‌ها احتمال دارد به‌صورت ارگانیسم‌های زنده اما غیر عفونت‌زا، کشته شده، اجزای مولکولی خالص شده آن‌ها یا پلاسمیدهای حاوی DNA نوترکیب (cDNA) رمزدهنده آنتی‌ژن میکروبی باشد.

Variable region

ناحیه متغیر: پایانه آمینی بخش خارج سلولی زنجیره‌های سبک یا سنگین ایمونوگلوبولین یا زنجیره‌های آلفا، بتا، گاما یا دلتای گیرنده سلول T که توالی اسیدهای آمینه آن در رده‌های مختلف لنفوسیتی متغیر می‌باشد. این ناحیه مسئول اختصاصیبودن گیرنده برای آنتی‌ژن است. توالی‌های متغیر متصل‌شونده به آنتی‌ژن در ساختارهای حلقوی در دسترس یا قطعه‌ها بسیار متغیر قرار دارند.

Virus

ویروس: عامل عفونی یا ارگانیسم ابتدایی و انگل اجباری درون سلولی که ژنومی ساده از اسید نوکلئیک درون پوششی پروتئینی دارد. بعضی از ویروس‌ها پوشش غشایی نیز دارند. بسیاری از ویروس‌های بیماری‌زایی حیوانی قادرند طیف وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد کنند. پاسخ‌های ایمنی هومورال در جلوگیری از عفونت ویروسی سلول‌ها، و سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) برای تخریب سلول‌های آلوده به ویروس لازم می‌باشند.

Western blot

لکه‌گذاری وسترن: تکنیک آزمایشگاهی در ایمونولوژی که حضور هر پروتئینی در نمونه را مشخص می‌کند. در این روش ابتدا پروتئین‌های موجود در نمونه را با روش الکتروفورز در ژل جدا می‌کنند و سپس ردیف‌های پروتئینی را از ژل به غشای نگهدارنده با خاصیت مویینگی (لکه‌گذاری یا بلاتینگ) منتقل می‌کنند. سرانجام با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی علیه پروتئین مورد نظر و نشان‌دار با آنزیم یا ماده رادیواکتیو، آن پروتئین را مشخص می‌کنند.

Wheal and flare reaction

واکنش قرمزی و برجستگی: به قرمزی و تورم موضعی پوست در محل ایجاد واکنش حساسیت شدید زودرس می‌گویند. تورم ناشی از افزایش نفوذپذیری رگ و قرمزی به علت افزایش جریان خون موضعی می‌باشد. این تغییرات خود به دلیل آزادشدن میانجی‌های شیمیایی نظیر هیستامین از ماست‌سل‌های فعال‌شده درم ایجاد می‌شوند.

White pulp

پالپ سفید: بخشی از طحال که در بر گیرنده لنفوسیت‌ها است و به‌صورت پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS)، فولیکول و سایر سلول‌ها نظم یافته است. بقیه بخش‌های طحال را سینوزوئیدهای پوشیده از ماکروفاژها و پر از خون تشکیل می‌دهند که پالپ قرمز نام دارد.

Wiskott-Aldrich syndrome

سندرم ویسکات ـ آلدریچ: بیماری وابسته به کروموزوم X که با اگزما، ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌ها) و نارسایی ایمنی ـ که بروز آن به‌صورت مستعد شدن به عفونت‌های باکتریایی است ـ مشخص می‌شود. ژن معیوب، پروتئین سیتوزولی کارآمد در آبشارهای انتقال پیام و تنظیم اکتین در اسکلت سلولی را رمزدهی می‌کند.

XBP-1

XBP-1: نوعی عامل رونویسی که برای تکامل پلاسماسل مورد نیاز است.

Xenoantigen

آنتی‌ژن گونه دیگر (گزنوآنتی‌ژن): آنتی‌ژن‌های عضو پیوندی گرفته شده از سایر گونه‌ها.

Xenograft (Xenogenic graft)

پیوند از گونه دیگر (اگزنوگرافت): بافت یا اندامی که از گونه‌هایی متفاوت با گیرنده گرفته شده است. کاشت پیوندهای گزنو (از گونه دیگر، به‌طور مثال خوک) به انسان هنوز عملی نیست، زیرا موانع خاصی که مربوط به رد ایمونولوژیک می‌شوند در آن نقش دارند.

Xonoreactive

واکنش‌گر با گونه دیگر: توصیف آنتی‌بادی یا سلول T که آنتی‌ژن موجود در پیوندی از گونه دیگر (گزنوآنتی‌ژن) را شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T احتمال دارد که مولکول‌های MHC کامل پیوند یا پپتید آنتی‌ژنی حاصل از پروتئین گزنوژن که متصل به MHC خودی است را شناسایی کنند.

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	CD213a1 (IL-13Rα1) CD213a1 (IL-13Rα2) CD132 (γ_c)	B cell; isotype switching to IgE Epithelial cells: increased mucus production Fibroblasts: increased collagen synthesis Macrophages: alternative activation
Interleukin-16 (IL-16)	T cells, mast cells, eosinophils, epithelial cells	CD4	$CD4^+$ T cells, monocytes, and eosinophils: chemoattractant
Interleukin-21(IL-21)	T_H2 cells, T_H17 cells, T_{FH} cells	IL-21R CD132 (γ_c)	Endothelial cells: increased chemokine production Macrophages: increased chemokine andcytokine production Epithelial cells: GM-CSF and G-CSF production
Interleukin-23 (IL-21) Heterodimer. IL-23A (p19), IL-12B (p40)	Macrophages, dendritic cells	IL-23R CD212 (IL-12Rβ1)	T cells: maintenance of IL-17 - producing T cells
Interleukin-25 (IL-25; IL-17E)	T cell, mast cells, eosinophils, macrophages, mucosal epithelial cells	IL-178R	T cells and various other cell types: expression of IL-4, IL-5, IL-13
Interleukin-27 (IL-27) IL-27 p28 EB13 (IL-27B)	Macrophages, dendritic cells	IL-27Rα CD130 (gp 130)	T cells: inhibition of T_H1 cells NK cells: IFN-γ synthesis?
Interleukin-31 (IL-31)	T_H2 cells	IL-31RA OSMR CD130 (gp 130)	Not established
Stem cell factor (c-Kir ligand)	Bone marrow stromal cells	CD117 (KIT)	Pluripotent hematopoietic stem cells: induced maturation of all hematopoietic lineages
Granulocyte-monnocyteY CSF (GM-CSF)	T cells, macrophages, endothelial cells, fibroblasts	CD116 (GM-CSFRα) CD131 (β_c)	Immature and commiteed progenitors, mature macrophages: induced maturation of granulocytes and monocytes, macrophage activation
Monocyte CSF (M-CSF, CSFI)	Macrophages, endothelial cells, bone marrow cells, fibroblasts	CD115 (CSF1R)	Committed hematopoietic progenitors: induced maturation of monocyte
Granulocyte CSF (G-CSF, CSF3)	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	CD114 (CSF3R)	Committed hematopoietic progenitors: induced maturation of granulocytes

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Type II cytokine family members			
IFN-α (multiple proteins)	Plasmacytoid dendritic cells, macrpphages	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interferon-γ (IFN-γ)	T cell (T_H1 $CD8^+$ T cells), NK cells	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	Macrophage: classical activation (increased microbicidal functions) B cells: isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclassed (established in mice) T cells: T_H1 differentiation Various cells: increased expression of class I and class II MHC
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	CD210 (IL-10R1) CD210B (IL-10R2)	Macrophages, dendritic cells: inhibition of expression of IL-12, cotimulators, and class II MHC
Interleukin-19 (IL-19)	Macrophages	IL-20R1 CD210B (IL-10R2)	Macrophages: stimulates IL-1 and TNF secretion Keratinocytes: proliferation
Interleukin-20 (IL-20)	Kerationcytes, monocytes	IL-20R1 IL-20R2 or IL-22R1 CD210B (IL-1oR2)	Kerationcytes: proliferation and differentiation Hematopoietic stem cells: proliferation
Interleukin-22 (IL-22)	T_H17 cells	IL-22R1 CD210B (IL-10R2) or IL-22BP CD210B (IL-10R2)	Epithelial cells: production of defensins, increased barrier function Hepatocytes: survival
Interleukin-24 (IL-24)	Melanocytes, kerationcytes, monocytes, T cells	IL-20R1 IL-20R2 or IL-22R1 IL-20R2	Monocytes: inflammatory cytokine expression Cancer cells: apoptosis
Interleukin-26 (IL-26)	T cell, monocytes	IL-10R1 CD210B (IL-10R2)	Not established
Interferon-λs (type II interferons)	Dendritic cells	IFNLR1 (IL-28Rα) CD210B (IL-10R2)	Epithelial cells: antiviral state
Leukemia inhibitory factor (LIF)	Embryonic trophectoderm Bone marrow stromal cells	CD118 (LIFR) CD130 (gp 130)	Stem cells: block in differentiaion

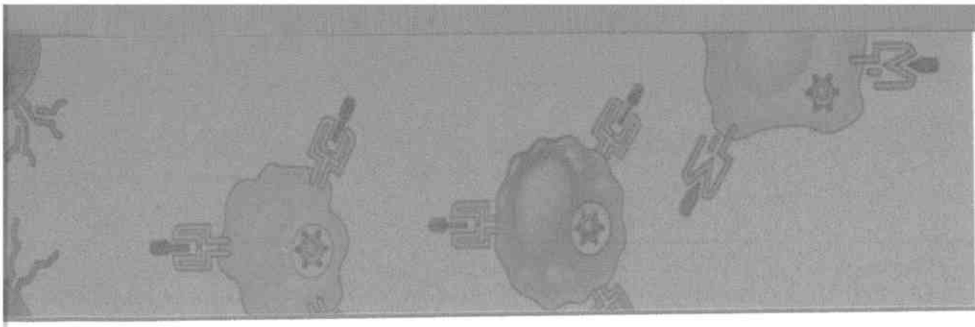
Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Oncostatin	Bone marrow stromal cells	OSMR CD130 (gp 130)	Endothelial cells: regulation of hemetopoietic cytokine production Cancer cells: inhibition of proliferation
TNF superfamily cytokines^{+}			
Tumor mecrosis factor (TNF, TNFSF1)	Macrophages, NK cells, T cells	CD120a (TNFRSF1) or CD120b (TNFRSF2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute- phase proteins Muscle. fat: catabolism (cachexia)
Lymphotoxin-α (LTα, TNFSF1)	T cells, B cells	CD120a (TNFRSF1) or CD120b (TNFRSF2)	Same as TNF
Lymphotoxin-$\alpha\beta$ (LT $\alpha\beta$)	T cells, NK cells, follicular B cells, lymphoid inducer cells	LTBR or HVEM	Lymphoid tissue stromal cells and follicular dendritic cells: chemokine expression and lymphoid organogenesis
BAFF (CD25, TNFSF13B)	Dendritic cells, monocytes, fillicular dendritic cells B cells	BAFF-R (TNFRSF13C) or TAC1 (TNFRSF13B) or BMA (TNFRSF17)	B cells: survival, proliferation
APRIL	T cells, dendritic cells, monocytes, follicular dendritic cells	TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	B cells survival, proliferation
Osteoprotegerin (OPG, TNFRSF11B)	Osteoblasts	RANKL	Osteoclast precursor cells: inhibits osteoclast diferentiation
IL-1 family cytokines			
Interleukin-1α (IL-1α)	Macrophages, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, kerationcyte, hepatocytes	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	Endothelial cells: activation (inflammatino, coagulation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins
Interleukin-1β (Il-1β)	Macrophages, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, hepatocytes	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute: phase proteins

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra)	Macrophages	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	Various cells: competitive antagonist of IL-1
Interleukin-18 (IL-18)	Monocytes, macrophages, dendritic cells, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts, osteoblasts	CD218a (IL-18B1) CD218b (IL-18RAP)	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis Monocytes: expression of GM-CSF, TNF, IL-1β Neutrophils: activation, cytokine release
Other cytokines			
Transorming growth factor-β (TGF-β)	T cells (mainly Tregs), macrophages, other cell types		T cells: inhibition of proliferation and effector functions; differentiation of T_H17 and Treg B cells: inhibition of proligeration; IgA production Macrophages: inhibition of activation; stimulation of angiogenic factors Fibroblasts: increeased collagen sybthesis

* Most cytokine receptors are dimers ot trimers composed of different polypeptide chains, some of which are shared between receptors for different cytokines. The set of polypeptides that compse a functional receptor (cytokine binding plus signaling) for each cytokine is listed. The functions of each subunit polypeptide are not listed.

+ All TNF superfamily (Tnfsf0 members are expressed cell surface transmembrane proteins, but only the subsets that are predominantly active as proteolytically released soluble cytokines are listed in the table. Other TNFSF members that function predominantly in the membrane-bound form and are not, strictly speaking, cytokines are not listed in the table. These membrane-bound proteins and thd TNFRSF receptors they bind to include OX40L (CD22, TNFSF4): OX40 (CD134,TNFRSF4); CD40L (CD154, TNFSF5): CD40 (TNFRSF5); FasL (CF178, TNFSF6); Fas (CD95, TNFRSF6); CD70 (TNFSF7): CD2t (TNFRSF27); CD153 (TNFSF8): CD30 (TNFRSF8); TRAIL (CD253, TNFSF10): TRAIL (TNFRSF10A-D); RANKL (TNFSF11). RANK (TNFRSF11); TWEAK (CD257, TNFSF12): TWEAKR (CD266, TNFRSF12); LIGHT (CD258, TNFSF14): HVEM (TNFRSF14); GITR (TNFRSF18); 4-188L: 4-188 (CD137).

APRIL, a proliferation-inducing ligand: BAFF, B cell activating factor belonging to the TNF family. BCMA, B cell maturation; CSF, colony-stimulating factor; HVEM, herpesvirus entry mediator; IFN, interferon; MHC, major histocompatiblity complex; NK cell, natural killer cell; OSMR, ancostatin M receptor; RANK, receptor, activator for nuclear factor κB ligand; RANKL, RANK ligand; TAC1, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; TNF, tumor necrosis factor; TNFSF, TNF superfamily; TNFRSF, TNF receptor superfamily; TNFRSF, TNF receptor superfamily



پیوست

۳

ویژگی‌های اساسی مولکول‌های خوشه تمایزی (CD)

The following list includes selected CD molecules that are referred to in the text. Many cytokines and cytokine receptors have been assigned CD numbers, but we refer to these by the more descriptive cytokine designation. A complete and up-to-date listing of CD molecules may, be found ar *http://www.halda8.org*.

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD1a*	T6	49 kD; class I MHC family; β_2-microglobulin associated	Thymocytes, dendritic cells (including Langerhans cells)	Presentation of nonpeptide (lipid and glycolipid) antigens some T cells
CD1b	T6	45kD; class I MHC family, β_2-microglobulin associated	Same as CD1a	Same as CD1a
CD1c	T6	43kD; class I MHC family; β_2-microglobulin associated	Thymocytes, dendritic cells (including Langerhans cells), some B cells	Same as CD1a
CD1e	-	49kD; class I MHC family; β_2-microglobulin associated	Dendritic cells	Same as CD1a
CD2	T-11; LFA-2; sheep red blood cell receptor	50kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family	T cells, thymocytes, NK cells	Adhesion molecule (binds CD58); T cell activation; CTL and NK cell-mediated lysis
CD3γ	T3; Leu-4	25-28kD; asociated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells, thymocytes	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3δ	T3; Leu-4	20kD; associated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail (Chapter 7)	T cells, thymocytes	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD3ε	T3; Leu-4	20kD; associated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells, thymocytes	Required for cell surface expression of and signal transduction by te T cell antigen receptor
CD4	T4; Leu-e; L3T4	55kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family	Class II MHC-restricted T cells; thymocyte subsets; monocytes and macrophages	Signaling and adhesion coreceptor in class II MHC-restricted antigen-inducted T cell activatin (binds to class II MHC molecules); thymocyte development primary receptor for HIV retroviruses
CD5	T1; LY-1	67kD; scavenger receptor family	T cells; thymocytes; B cell subset	Signaling molecula; binds CD72
CD21	CR2; C3d receptor; B2	145kD; regulators of complement activation	Mature B cells, folicular dendritic cells	Signaling and adhesion coreceptor in class I MHC-restricted antigen-induced T cell activation signals in B cells; Epstein-Barr virud receptor
CD22	SIGLEC-2; BL-CAM	130-140kD; Ig superfamily; sialadhesin family; ITIM in cytoplasmic tail	B cells	Regulation of B cell activation; adhesion molecule
CD23	FcεRIIB; low-affinity IgR receptor	45kD; C-type lectin	Activated B cells, monocytes, macrophages	Low-affinity Fcε receptor, induced by IL-4; regulation of IgE synthesis; truggering of monocyte cytokine release
CD25	IL-2 receptor α chain; TAC; p55	55kD; regulators of complement activation family; noncovalently associates with IL-2Rβ (CD122) and IL-2Rγ (CD132) chains to form high-affinity IL-2 receptor	Activated T and B cells, activated macrophages	Binds IL-2; subunit of IL-2R
CD28	Tp44	Homodimer of 44-kD chains; If superfamily	T cell (most CD, some CD8 cells)	T cell receptor for costimulator molecules CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2)
CD29	β chain of VLA antigens; β_1 integrin subunit; platelet gplla	130kD; nocovalently linked with CD49a chains to form VLA (β_1) integrins	T cells, B cells, monocytes, granulocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix proteins and endothelium (see CD49)
CD30	Ki-1	120kD; TNFR superfamily	Activated T and B cells; NK cells, monocytes, Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease	Role in activation-induced cell death of $CD8^+$ T cells; binds to CD153 (CD30L) on neutrophils, activated T cells, and macrophages

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD31	Platelet/endothelial cell adhesion molecule 2 (PECAM-1); platelet gplla	130-140 kd; Ig superamily	Platelets; monocytes, granulocytes, B cells, endotelial cells	Adhesion molecule involved in leukocyte diapedesis
CD32	FcγRIIA; fcγRIIB; FcγRIIC	40kD; Ig superfamily; ITIM in cytoplasmic tail; A, B and C forms are products of different but homologyous genes	Macrophages, monocytes, granulocytes, B cells, endothelial platelets	Fc receptor for aggregated IgG; binds C-reactive protein; role in phagocytosis,ADCC; acts as inhibitory receptor that terminates activation signals initiated by the B cell antigen receptor
CD34	gp105-120	105-120kD; sialomucin	Precursors of hematopoietic cells; endothelial cells in high endothelial venules	Cell-cell adhesion; binds CD62L (L-selectin)
CD35	CR1: C3b receptor	190-285kD (four products of polymorphic alleles); regulator of complement activation family	Granulocytes, monocytes, erythrocytes, B cells, T cell subsets, follicular dendritic cells	Binds C3b and C4b; promotes phagocytosis of Ceb-or C4b-coated particles and immune complexes; regulates complement activation
CD36	Platelet gpIIIb; gpIV	85-90kD	Plaetlets, monocytes and macrophages, microvascular endothelial cells	Scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein; platelet adhesion; phagocytosis of apoptotic cells
CD40	TNFRSF5	Homodimer of 44 to 48 kD chains; TNFR superfamily	B cell, macrophages, dendritic cells, endothelial cells	Binds CD154 (CD40 ligand); role in T cell-dependent B cell activation and macrophage, dendritic crll, and endothelial cell activation
CD43	Sialophorin; Leukosialin	95-135kD; sialomucin	Leukocytes (except circulationg B cells)	Adhesive and antiadhesive functions
CD44	Pgp-1; Hermes	80-100kD, highly glycosylated; cartilage link protein family	Leukocytes, erythrocytes	Binds hyaluronan; involved in leukocyte adhesion to endothelial cells and extracellular matric; leukocyte aggregation
CD45	Leukocyte common antigen (LCA); T200; B220	Multiple isoforms, 180-220kD (see CD45R); protein tyrosine phosphatase receptor family; fibranectin type III family	Hematopoietic cells	Tyrosine phosphatase that plays critical role in T and B cell antigen receptor-mediated signaling

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD45R	Formsof CD45 with restricted cellular expression	CD45R0: 180kD CD45a; 220kD CD45RB: 190-205 and 220kD isoforms	CD45R0: memory T cells; subset of B cells, monocytes, macrophages CF45Ra: naive T cells, B cells, monocytes CD45RB: B cells, subset of T cells	See CD45
CDD46	Membrane cofactor protein (MCP)	52-58kD; regulators of complement activation family	Leukocytes, epithelial cells, fibroblasts	Regulation of complement activation
CD49a	α_1 integrin subunit	210kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-1 (β_1 integrin)	Activated T cells, monocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix; binds collagens, laminin
CD49b	α_2 integrin subunit; platelet gp Ia	165kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-2 (β_1 integrin)	Platelets, activated T cells, monocytes, some B cells	Leulpcyte adhesion to extracellular matrix; binds collagen, laminin
CD49c	α_3 integrin subunit	Dimer of 130 and 25kD chains; noncovalently linked to CD29 to form CLA-3 (β_1 integrin)	T cekks; some B cells, monocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matric; binds fibronection collagens, laminin
CD49d	α_4 integrin subunit	150kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$ intergrin)	T cells, monocytes, B cells, NK cells, eosinophils, dendritic cells, thymocytes	Leukocyte adhesion to endothelium and extracellular matric; binds to VCam-1 and MadCAM-1; binds fibronectin and collagens
CD49e	α_5 integrin subunit	Heterodimer of 135 and 25kD chains; noncovalently linked to CD29 to form VLA-5 (β_1 integrin)	T cells; few B cells and monocytes, thymocytes	Adhesion to extracellular matrix; binds fibronectin
CD49f	α_6 intergrin subunit	Heterodimer of 125 and 25 kD chains; noncovalently linked to CD29 to form VLA-6 (β_1 integrin)	Platelets, megakaryocytes; activated T cells, monocytes	Adthesion to extracellular matrix; binds fibronectin
CD54	ICAM-1	75-114kD; Ig superfamily	T cells, B cells, monocytes, endothelial cells (cytokine inducible)	Cell-cell adhesion; ligand for CD11a CD18 (LFA-1) and CD11b CD18 (Mac-1); receptor for rhinovirus
CD55	Decay-accelerating factor (DAF)	55-70kD; GPI linked; regulators of complement activation family	Broad	Regulation of complement activation; binds C3b, C4b
CD58	Leukocyte function associated antigen 3 (LFA-3)	55-70kD; GPI-linked of integral membrane protein; CD2/CD48/CD58 family	Broad	Leukocyte adheasion: binds CD2

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD59	Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL)	18-20kD; GPI linked; Ly-6 superfamily	Broad	Binds C9; inhibiyis formation of complement membrane attack complex
CD62E	E-selectin; ELAM-1	115kD; selectin family	Endothelial cells	Leukocyte-endothelial adhesion
CD62L	L-selectin; LAM-1; MEL-14	74-95kD; selectin family	B cells, T cells, monocytes granulocytes, some NK cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of naive T cells to peripheral lymph nods
CD62P	P-selectin, gmp 140; PADGEM (platelet activation-dependent granule-external membrane protein)	140kD; selectin family	Platelets, endothelial cells (present in granules, translocated to cell surface on antivation)	Leukocyte adhesion to endothelium, platelets;binds CD162 (PSGL-1)
CD64	FcγR1	72kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the common FcR γ chian	Monocytes, macrophages, activated neutrophils	High-affinity Fcγ receptor; role in phagocytosis, ADCC, macrophage activation
CD66e	Carcinoembrynic antigen (CEA)	180-220kD; Ig superfamily; carcinoembryonic antigen (CEA) family	Colonic and other eprithelial cells	Adhesion; clinical marker of carcinoma burden
CD69	CLEC2C; early T cell activation antigen	23kD; C-type lectin	Activated B cells, T cells, NK cells, neutrophils	Binds to and impairs surface expression of S1PR1, there by promotingd retention of recently activated hymphocytes in hymphoid tissues
CD74	Class II MHC invariant (γ) chain, I_i	33-35, and 41kD isoforms	B cells, monocytes, macrophages; other class II MHC expressing cells	Binds to and directs intracellular sorting of newly synthesized class II MHC molecules
CD79a	Igα, MBI	33, 45kD; forms dimer with CD79b: Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by thd B cell antigen receptor complex
CD79b	Igβ; B29	37-39 kD; forms dimer with CD79α; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell antigen receptor complex
CD80	B7-1; Bb1	60kD; Ig suerfamily	Dendritic cells, activated B cells and macrophages	Costimulator for T lumphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD81	Target for antiproliferative antgen 1 (TAP-1)	26kD; tetraspan (TM4SF)	T cells, B cells, NK cells, dendritic cells, thymocytes, endothelium	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD19 and CD21 that delivers signals that synergize with signals from B cell antigen receptor complex

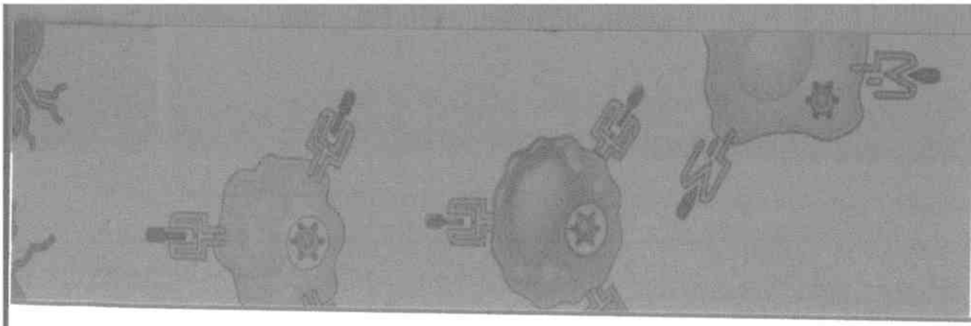
CD NumberSynonyms	Common	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD86	B7-2	80kD; Ig superfamily	B cells, monocytes; dendritic cells; some T cells	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD88	C5a receptor	43kD; G protein-coupled, 7 membrane-spanning receptor family	Granulocytes, monocytes, ddndritic cells, mast cells	Receptor for C5a complement fragment; role in complement-induced inflammation
CD89	F$c\alpha$ receptor (F$c\alpha$R)	55-75kD; Ig superfamily noncovalently associated with the common FcR γ chain	Granlocytes, monocytes, macrophages, T cell subset, B cell subset	Binds IgA; mediates IgA-dependent cellular cytotoxicity
CD90	Thy-1	25-35kD; GPI linked; Ig superfamily	Thymocytes, peripheral T cells (mice), $CD34^+$ hematopoietic progenitor cells, neurons	Marker for T cells; role in T cell activation
CD94	Kp43; KIR	43kD; C-type lection; on NK cells, covalently assembles with other C-type lection moleculs (NKG2)	NK cells; subset of $CD8^+$ T cells	CD94/NKG2 complex functions as an NK cell killer inhibitory receptor; binds HLA-E class I MHC molecules
CD95	Fax antigen, APO-1	Homotrimer of 45kD chains; TNFR superfamily	Multiple cell types	Binds Fas ligand; mediates signals leading to apoptotic death
CD102	ICAM-2	55-65kD; Ig superfamily	Endothelial cells, lymphocytes monocytes, platelets	Ligand for CD11a CD18 (LFA-1); cell-cell adhesion
CD103	HML-1; α_E intefrin subunit	Dimer of 150 andn 25kD subunite; noncovalently linked to β_7 integrin subunit to for $\alpha_E\beta_7$ integrin	Intraepithelial lymphocytess, other cell type	Role in T cell homing to and retention in mucosa; binds E-cadherin
CD106	Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1); INCAM-110	۱00-۱۱0kD; Ig superfamily	Endothelial cells, macrophages, follicular dendritic cells, marrow stromal cells	Adhesion; receptor for CD49d CD29 (VLa-4) integrin; role in lymphocyte trafficking, activation; role in hematopoiesis
CD150	Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM; IPO-3)	37kD; Ig syperfamily, CD2/CD48/CD58 family	Thymocytes, activated lymphocytes, dendritic cells, endothelial cells	Regulation of B cell - T cell interactions and proliferative signals in B lymphocytes; binds itself as a self ligand
CD152	Ctroxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)	35,50kD; Ig superfamily	Activated T lymphocytes	Inhibitory signaling in T cells; binds CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) on antigen-presenting cells
CD153	CD30 ligand (CD30L); TNFSF8	40kD; TNF superfamily	activated T cells, resting B cells, granulocytes, macrophages, thymocytes	Role in activation-induced cell death of $CD8^+$ T cell; binds to CD30

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD154	CD40 ligand (CD40L) TNF-related activation protein (TRp); gp39	Homotrimer of 32 to 39kD chains; TNFR superfamily	Activated $CD4^{+}$ T cells	Activates B cells, macrophages, and endothelial cells; ligand for CD40
CD158	Killer inhibitor receptor (KIR)	50,58kD; Ig superfamily; killer Ig-like receptor (KIR) family; ITIMs in cytoplasmic tail	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cell on interaction with the appropriate class I HLA molecyles
CD159a	NKG1A	43kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cell on interaction with the appropriate class I HLA molecules
CD159c	NKG2C	40kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells	Activation of NK cell on interaction with the appropriate class I HLA molecules
CD162	P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1)	Homodimer of 120kD chains; sialomucin	T cell, monocytes, granulocytes, some B cells	Ligand for selectins (CD62P, CD62L); adhesion of leukocytes to endothelium
CD178	Fas ligand; TNFSF6	Homotrimer of 31kD subunits; TNF superfamily	Activated T cells	Ligand for CD95 (Fas); triggers apoptotic death
CD206	Mannose receptor	166kD; C-type lectin	Macrophages	Binds high-mannose structures of pathogens; mediates macrophage endocytosis of glycoproteins and phagocytosis of bacteria, fungi, and other pathogens
CD244	2B4, NAIL; natyral killer cell-activating ligand	41kD; Ig superfamily, CD2/CD48/CD58 family, SLAM family	MK cells, CD8 T cells, $\gamma\delta$ T cells	Receptor for CD148; modulates NK cell cytolytic activity
CD247	Zeta chain; TCRζ	18kD; ITAMs in cytoplasmic tail	T cells; NK cells	Signaling for CD148; modulates NK activating receptors
CD252	OX40L; TNFSF4	21kD; TNF superfamily	Dendritic cells, macrophages, B cells	Ligand for CD134 (OX40, TNFRSF4); costimulates T cells
CD267	TACI; TNFRSF13B	31kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor of BAFF andAPRIL; mdiates B cell proliferation, survival, and differentiation
CD268	BAFFR; TNFRSF13C	19kD: TNFR superfamily	B cells	Receptor of BAFF; mediates B cell proliferation, survival, and differentiation
CD269	BCMA (B cell maturation antigen); TNFRSF17	20kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor of BAFF and APRIL; mediates B cell proliferation, survival, and differentiation

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD270	TNFRSF14; herpesvirus entry mediator (HVEM)	30kD; TNFR superfamily	T cells, B cells, dendritic cells	Receptor gpt BTLA4, YNFSF14.LIGHT, lymphotoxin-α; negative regulation of immune responses
CD273	B7-DC; PD-L2	25kD; Ig superfamily; B7 costimulator family	Dendritic cells, monocytes, macrohages	Ninds PD-1, inhibition of T cell activation
CD274	B7-H1; PD-K1	33kD; Ig suerfamily;B7 costimulator family	Leukocytes	Binds; PD-1; inhibition of T cell activation
CD275	B7-H2; ICOS ligand; B7-RP1	60kD: Ig superfamily; B7 costimulator family	B cells, dendritic cells, monocytes	Binds ICOS (CD278); T cell costimulation
CD276	B7-H3	40-45kD; Ig superfamily; B7 costimulator family	Dendritic cells, monocytes, activated T cell	T cell costimulation
CD278	IXOS-AILIAM	55-60kD; Ig superfamily; CD28 costimulator family	Activated T cells	Binds ICOS-L (CD275); T costimulation
CD279	PD1; SLEB2	55 kD; Ig superfamily; CD28 costimulator family	Activated T cells, activated B cells	Binds B7-H1 (CD274) and B7-DC (CD 273); regulation of T cell activation
CD281	TLR1	90kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells, monocytes	Pairs with CD82 (TLR2); recognizes several PAMPs, including bacterial lipopeptides; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD282	TLR2	90kD; Toll-like receptor family	Monocytes, neutrophils, macrophages	Recognizes several PAMPs including bacterial peptidoglycan and lipoproteins; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD283	TLR3	100kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells, monocytes (endosomal)	Recognizes several PAMPs, including wiral dsRNA; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD284	TLR4	100kD; Toll-like receptor family	Monocytes, macrophages dendritic cells, endpthelial cells	Recoginzes several PAMPs, including LPS; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD286	TLR6	92kD, Toll-like receptor family		Pairs with TLR2; recognizes several PAMPs, including bacterial lipopeptides; activationg pattern recognition receptor of innate immunity
CD288	TLR8	120kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells (endosomal)	Recoginzes several PAMPs, including viral ssRNA, activating pattern recognition receptor of innate immunity

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD289	TLR9	120kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells (endosomal)	Recoginzes several PAMPs, including CpG DNA; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD314	NKG20; KLR	42kD; C-type lectin	NK cells, activated $CD8^+$ T cells, NK1.1 T cells, some myeloid cells	Binds MHC class I, MHC-A, MIC-B, Rael, and ULBP4, NK cell and CTL, activation
CD357	TNFRSF18; GITR	26kD; TNFR superfamily	$CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, Treg	Receptor for GITR ligand (TNFSF18); important in T cell tolerance/Treg function
CD363	S1PR1 (shingosine 1-phosphate receptor 1)	42.8kD; G protein-coupled, 7 membrane-spanning receptor family	Lymphocytes, endothelial cells	Binds sphingosine 1-phosphate and mediates chemotaxis of lymphocytes out of lymphoid organs

* The lowercase lettes affixed to some CD numbers refer to complex CD molecules that are encoded by multiple genes or that belong to families of structurally related proteins. For instance, CD1a, CD1b, and CD1c are structuraly related but distrinct forms of a β_2-microglobulin-associated nonpolymorphic protein. ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; APRIL, a proliferatin-inducing ligand; BAFF, B cell activating factor belonging to the TNF family; CTL. cytotoxic T lymphocyte; gp. glycoproten; GPI, glycophosphatidylinositol; ICAM, intercellular adhesion molecule; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; LFA, lymphocyte function-associated antigen; LPS, lipopolysaccharide; MadCAM, mucosal addressin cell adhesion molecule; MHC, major histocompatibility complex, NK cells, natural killer cells; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TACI, transmembrane activatory and CAML interatory; TCR, T cell receptor; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TNFR, TNF receptor; VCAM, vascular cell adhesion molecul; VLA, very late activation.



پیوست

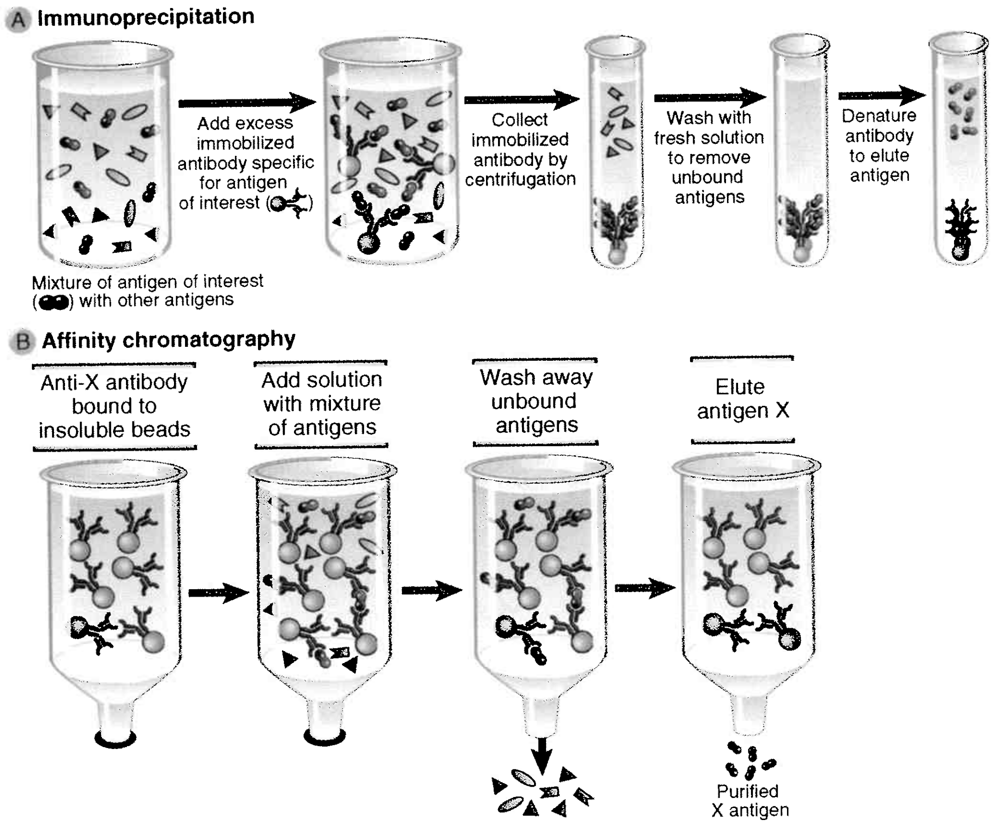
۴

روش‌های آزمایشگاهی رایج در ایمنی‌شناسی

اساس بسیاری از روش‌های آزمایشگاهی معمول که کاربردهای تحقیقاتی و بالینی دارند بر استفاده از آنتی‌بادی‌ها استوار می‌باشد. افزون بر این، بسیاری از روش‌های نوین زیست‌شناسی مولکولی اطلاعات با ارزشی درباره سیستم ایمنی در اختیار ما قرار می‌دهند. در سراسر کتاب به اغلب این روش‌ها اشاره شده است. در این پیوست، سعی می‌گردد اساس برخی از روش‌های آزمایشگاهی رایج در ایمنی‌شناسی بیان شود. افزون بر این، چگونگی مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B و T را با روش‌های آزمایشگاهی تشریح می‌گردد. برای دسترسی به چگونگی انجام این روش‌های آزمایشگاهی به کتاب‌های ایمنی‌شناسی عملی مراجعه کنید.

روش‌های آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادی‌ها

اختصاصی بودن آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های خاص آن‌ها را به معرف‌هایی با ارزش برای جستجو، خالص‌سازی و تعیین مقدار کمّی آنتی‌ژن‌ها تبدیل کرده است. آنتی‌بادی‌ها را می‌توان بر ضد هر نوع مولکول درشت یا مولکول‌های کوچک شیمیایی تولید کرد. روش‌های آزمایشگاهی با کاربرد آنتی‌بادی برای بررسی انواع مختلفی از مولکول‌های محلول و یا مولکول‌های سطح سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند. فن‌آوری تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (بازگشت به فصل ۵) توان محققین را برای تولید هر نوع آنتی‌بادی با اختصاصی بودن مشخص به‌طور قابل‌توجهی



شکل ۲-A. جداسازی آنتی‌ژن با روش رسوب‌گذاری ایمنی (ایمونوپرسی‌پیتاسیون) یا کروماتوگرافی میل پیوندی. A. یک آنتی‌ژن خالص رامی توان از یک مخلوط از آنتی‌ژن‌ها در سرم یا سایر محلول‌ها با افزودن آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن که به دانه‌های غیرمحلول متصل هستند، جداسازی نمود. آنتی‌ژن‌های متصل نشده سپس با شستشو خارج می‌شوند و آنتی‌ژن مورد نظر را از طریق تغییر pH و قدرت یونی محلول که سبب پایین آوردن میل پیوندی آنتی‌بادی ـ آنتی‌ژن می‌شوند، به‌دست می‌آید. روش رسوب‌گذاری ایمنی را می‌تواند برای تخلیص، تعیین مقدار یا برای شناسایی آنتی‌ژن استفاده کرد. آنتی‌ژن‌های خالص شده با رسوب‌گذاری ایمنی اغلب با SDS-PAGE مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. **B.** کروماتوگرافی میل پیوندی براساس همان اصول روش رسوب‌گذاری ایمنی است به‌جز این‌که آنتی‌بادی بر سطح یک بستر نامحلول یا دانه در یک ستون، ثابت شده است. این روش اغلب برای جداسازی آنتی‌ژن‌های محلول (در شکل نشان داده شده است) با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن ثابت شده استفاده می‌شود.

رسوب‌گذاری ایمنی (ایمونوپرسی پیتاسیون) و کروماتوگرافی میل پیوندی ایمنی

در روش رسوب‌گذاری ایمنی برای جداسازی هر آنتی‌ژن خاص از مخلوط پروتئین‌ها، از آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن استفاده می‌شود (شکل ۲-A). به‌طور معمول آنتی‌بادی به مخلوط پروتئینی (اغلب مخلوط حاصل از لیز سلول‌های خاص با ماده شوینده) افزوده شده و پروتئین A استافیلوکوکی (یا پروتئین G) که به‌طور کووالان به دانه‌های آگارز اتصال یافته، به مخلوط افزوده می‌شود. نواحی Fab آنتی‌بادی به پروتئین هدف متصل شده و ناحیه Fc آنتی‌بادی به پروتئین A یا پروتئین G اتصال می‌یابد. پروتئین‌های ناخواسته که با آنتی‌بادی واکنش نداده‌اند با

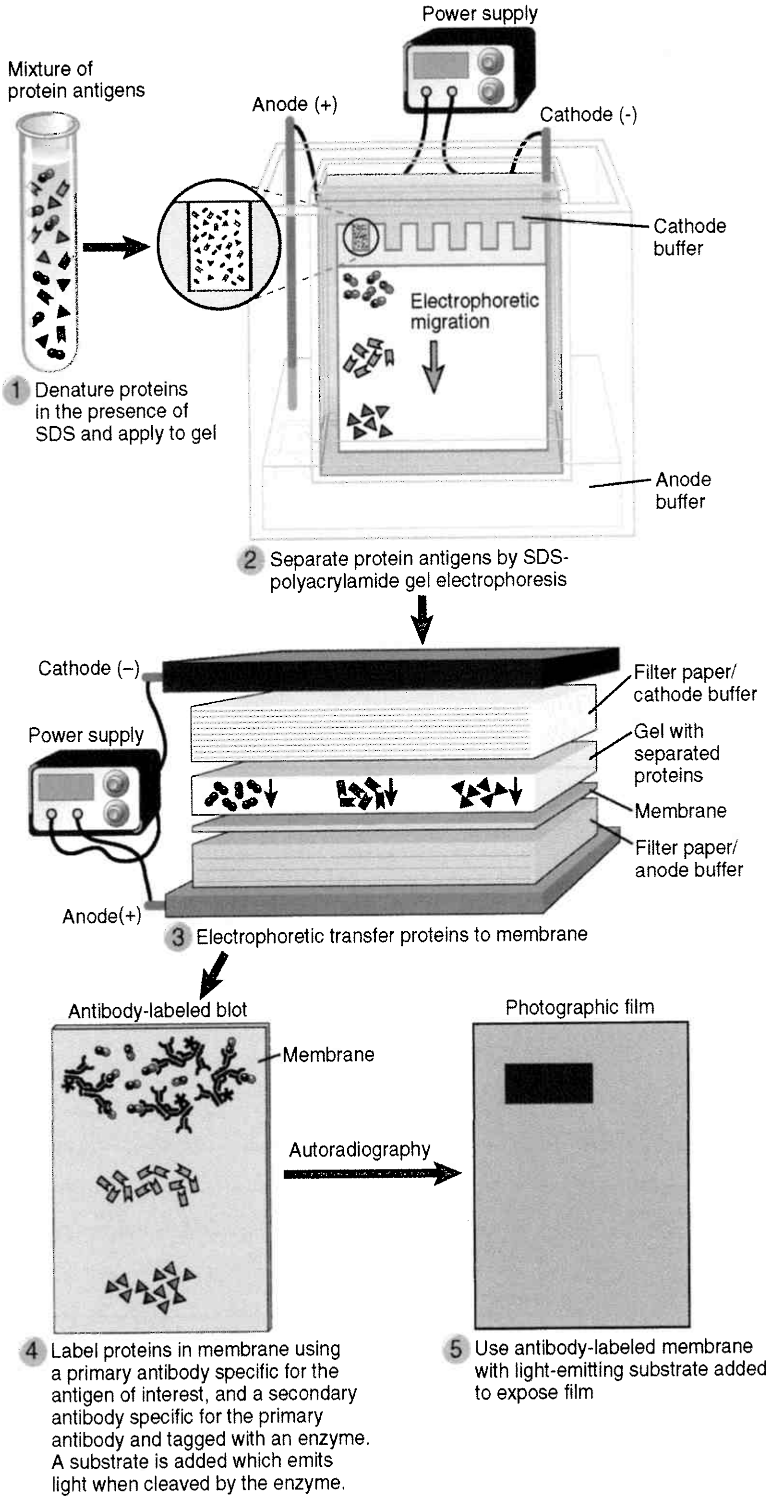
شستشوی دانه‌های آگارز (یا مراحل متوالی و تکراری افزودن دترجنت و سانتریفیوژ) حذف می‌شوند. پروتئین اختصاصی که با آنتی‌بادی واکنش داده و شناسایی شده است با استفاده از ماده شوینده قوی (مانند سدیم دودسیل سولفات) از دانه‌های آگارز و همچنین آنتی‌بادی جدا می‌گردد. سپس پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه سدیم دودسیل سولفات[1] (SDS-PAGE) جدا می‌شوند. پروتئین‌ها را پس از الکتروفورز بر روی ژل می‌توان با رنگ‌آمیزی ژل با رنگ‌های پروتئینی و با وسترن بلات (در ادامه توضیح داده می‌شود) شناسایی می‌شوند. اگر مخلوط پروتئینی حاوی پروتئین‌های نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو باشد، پروتئین‌های اختصاصی با آنتی‌بادی رسوب نموده و می‌توان آن‌ها را با اتوفلورگرافی یا اتورادیوگرافی مورد ارزیابی قرار داد. در این روش فیلم x-ray بر روی ژل پلی‌آکریل آمید خشک شده حاوی پروتئین‌های جداسازی شده قرار داده می‌شود.

کروماتوگرافی میل پیوندی ایمنی، نوعی کروماتوگرافی میل پیوندی بوده که به‌عنوان روشی برای خالص‌سازی به‌شمار می‌آید. اساس این روش استفاده از آنتی‌بادی‌های متصل به فاز غیرمحلول برای جداسازی آنتی‌ژن‌های موجود در یک محلول است (شکل ۲B-A). در این روش آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد نظر به‌طور کووالان به فاز جامد نگهدارنده نظیر دانه‌های آگارز که در ستون قرار دارند، متصل می‌شوند. مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های مخلوط از میان دانه‌هایآگارز عبور داده می‌شود و در این مسیر آنتی‌بادی‌ها فرصت می‌یابند که پس از شناسایی آنتی‌ژن به آن متصل به ذرات را با تغییر pH و یا با مجاورت با غلظت‌های زیاد نمک که سبب گسستن پیوندهای آنتی‌ژن - آنتی‌بادی می‌شوند، از آنتی‌بادی جدا می‌کنند. از چنین روشی به‌طور مشابه برای خالص‌سازی آنتی‌بادی‌ها از مایع رویی محیط‌های کشت و یا مایعات طبیعی نظیر سرم نیز استفاده می‌شود که در آن به‌جای آنتی‌بادی، آنتی‌ژن را به دانه‌های آگارز درون ستون متصل می‌کنند و سپس مایع رویی محیط‌های کشت و یا سرم را از میان دانه‌های آگارز عبور می‌دهند.

لکه‌گذاری وسترن (وسترن بلاتینگ)

لکه‌گذاری وسترن (شکل ۳-A) برای شناسایی و تعیین مقدار نسبی و وزن مولکولی پروتئین خاصی در مخلوطی از پروتئین‌ها و یا دیگر مولکول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. مخلوط را ابتدا با روش جداسازی آنالیتیک به‌ویژه SDS-PAGE از هم جدا می‌کنند. در این روش محل قرار گرفتن پروتئین‌های مختلف در ژل به اندازه مولکولی آن‌ها بستگی دارد. پروتئین‌های جداشده سپس با همان آرایش، براساس ویژگی الکتروفورز، از ژل پلی‌آکریل آمید جداکننده به یک غشای نگاهدارنده انتقال داده می‌شوند، به گونه‌ای که ترتیب مولکول‌های غشا مشابه مولکول‌های درشت جداشده در ژل باشد. طی روند انتقال، سدیم دودسیل سولفات از پروتئین جدا می‌شود و پروتئین دناتوره شده، دوباره چین می‌خورد و آرایش فضایی طبیعی خود را باز می‌یابد، بنابراین دوباره شاخص‌های آنتی‌ژنی اولیه مولکول شکل می‌گیرند. اکنون محل آنتی‌ژن بر روی غشا با اتصال آنتی‌بادی غیرنشان‌دار (آنتی‌بادی اولیه) و سپس اتصال آنتی‌بادی نشان‌دار (آنتی‌بادی ثانویه) به آنتی‌بادی اولیه شناسایی می‌شود. با این روش اطلاعات مفیدی در مورد اندازه و کمیت آنتی‌ژن به‌دست می‌آید. به‌طور کلی کاوش‌گرهای آنتی‌بادی ثانویه با آنزیم‌هایی نشان‌دار گردیده که می‌توانند با تولید سیگنال‌های کمی لومینانس، تصاویری در فیلم عکاسی ایجاد نمایند. همچنین از فلوئوروفورهای (مواد فلوئورسنت) نزدیک به مادون قرمز نیز می‌توان برای نشان‌دار نمودن آنتی‌بادی‌ها استفاده کرد. در حالت اخیر نور ایجاد شده در اثر فلوئوروفور برانگیخته شده امکان تعیین مقدار آنتی‌ژن را دقیق‌تر از آنتی‌بادی‌های ثانویه متصل به آنزیم فراهم آورد. در این روش می‌توان به‌جای استفاده از مخلوط‌های پروتئینی ناخالص، از پروتئین‌های دیگری که با روش ایمونوپرسی‌پیتاسیون جدا می‌شوند استفاده نمود؛ این عمل بر حساسیت و ویژگی این روش می‌افزاید. این روش چند مرحله‌ای، به‌خصوص برای تعیین برهم‌کنش‌های پروتئین با پروتئین کاربرد دارد. به‌طور مثال، ارتباط فیزیکی دو پروتئین مختلف در غشای یک لنفوسیت را می‌توان با

1. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)



شکل ۳-A. تعیین ویژگی‌های آنتی‌ژن‌ها با وسترن بلاتینگ. آنتی‌ژن‌های پروتئینی با روش الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) جدا می‌شوند و سپس به غشای نگهدارنده انتقال می‌یابند. سپس پروتئین‌های انتقال یافته با یک آنتی‌بادی که با آنتی‌بادی ثانویه نشان‌دار با آنزیم مانند پراکسیداز تربچه (HRP) و یا فلوئووفور مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

رسوب‌گذاری ایمنی مخلوط استخراج شده غشا مورد بررسی قرار داد. برای انجام این امر از آنتی‌بادی اختصاصی یکی از پروتئین‌های مزبور استفاده شده و سپس وسترن بلاتینگ رسوب مخلوط استخراج شده از غشای سلولی با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین دیگر انجام خواهد شد. از روش وسترن بلاتینگ به‌طور معمول برای شناسایی حضور آنتی‌بادی‌های ضد HIV در سرم بیماران استفاده می‌کنند. در این آزمایش، مخلوط شناخته شده پروتئین‌های HIV را با روش SDS-PAGE از هم جدا کرده و سپس آن‌ها را به غشا منتقل می‌کنند. برای آزمایش هر فرد مشکوک به آلودگی HIV، رقت‌هایی از سرم بیمار را با غشای بلات شده مجاور می‌کنند. در نهایت غشا را با ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌بادی انسانی نشان‌دار شده، برای تعیین حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی HIV در سرم که به پروتئین‌های HIV متصل می‌باشند، بررسی می‌کنند.

تکنیک انتقال پروتئین از ژل به غشا را به شوخی وسترن بلاتینگ (لکه‌گذاری غربی) می‌نامند. ساترن نام خانوادگی دانشمندی است که نخستین‌بار مولکول‌های DNA را از ژل جداکننده به غشای سلولزی انتقال داد. این تکنیک از همان مواقع ساترن بلاتینگ[1] (لکه‌گذاری ساترن) نام گرفت. بر همین اساس، تکنیک انتقال RNA از ژل به غشا را به شوخی نورترن بلاتینگ[2] (لکه‌گذاری شمالی) و تکنیک انتقال پروتئین را لکه‌گذاری غربی (وسترن بلاتینگ) نامیدند.

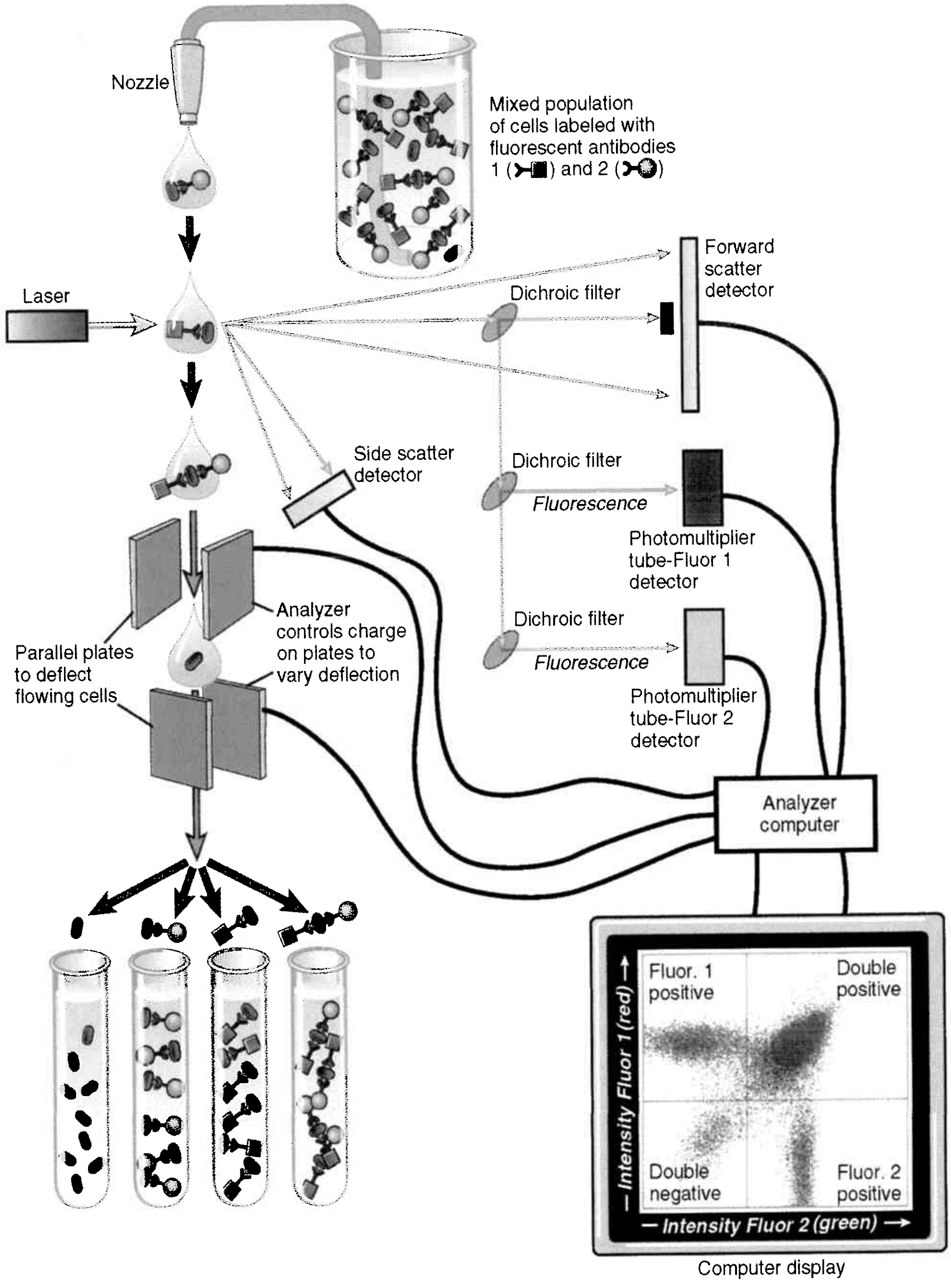
نشان‌دار کردن و شناسایی آنتی‌ژن‌ها در سلول‌ها و بافت‌ها

به‌طور معمول از آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های موجود در غشا یا درون انواع خاصی از سلول‌ها برای شناسایی این سلول‌ها در بافت‌ها و یا سوسپانسیون‌های سلولی استفاده می‌شود. به این طریق سلول‌های مورد نظر از جمعیت‌های متفاوت موجود در مخلوط سلولی جدا می‌گردند. در این روش‌ها می‌توان آنتی‌بادی را با مواد رادیواکتیو، آنزیم‌ها و یا از همه رایج‌تر با مواد فلوئورسنت نشان‌دار نمود و با کمک سیستم آشکارگر، آنتی‌بادی‌های متصل‌شده را شناسایی کرد. هم‌چنین از آنتی‌بادی‌های متصل به دانه‌های مغناطیسی می‌توان برای جداسازی فیزیکی سلول‌های بارزکننده آنتی‌ژن‌های خاص استفاده نمود.

فلوسایتومتری و جداسازی سلول‌ها با فلوئورسانس فعال‌شده

رده سلول بافتی، مرحله بلوغ یا سلول‌های فعال‌شده را اغلب با تعیین مولکول‌های غشایی سلول یا بروز مولکول‌های متفاوت درون سلولی، تعیین می‌کنند. روش رایج با رنگ‌آمیزی سلول با کاوشگرهای (پروب‌های) نشان‌دار شده با مواد فلوئورسنت، اختصاصی برای مولکول‌های مورد نظر، و سپس اندازه‌گیری مقدار انتشار فلوئورسانس سلول، انجام می‌شود (شکل ۴-A). فلوسایتومتری ابزاری تخصصی است که با آن می‌توان فلوئورسانس سطح هر سلول را در یک سوسپانسیون سلولی شناسایی کرد. بنابراین به این طریق می‌توان شمار سلول‌های عرضه‌کننده مولکولی که کاوش‌گر متصل‌شده به هر سلول در جمعیت سلولی، با عبور سلول‌های منفرد از مقابل پرتو لیزر با فلوریمتر، اندازه‌گیری می‌شود. مقدار نسبی هر مولکول خاص در سطح جمعیت‌های متعدد سلولی را می‌توان با رنگ‌آمیزی با کاوش‌گرهای مشخص و مقایسه مقدار فلوئورسانس انتشار یافته، تعیین نمود. برای بررسی مخلوط سلولی با روش فلوسایتومتری، سوسپانسیون‌های سلولی را با کاوش‌گرهای مورد نظر فلوئورسانس شده رنگ‌آمیزی می‌کنند. اغلب این کاوش‌گرهای آنتی‌بادی‌های اختصاصی نشان‌دار با فلوئوروکروم‌ها برای مولکول‌های غشایی سلول‌های خاص هستند. البته مولکول‌های سیتوپلاسمی را نیز می‌توان رنگ‌آمیزی کرد. در این روش برای ورود آنتی‌بادی‌های نشان‌دار به درون سلول باید به‌طور موقت، غشای سلول برای مولکول‌های بزرگ نفوذپذیر گردد. افزون بر آنتی‌بادی‌ها با معرف‌های فلوئورسنت مختلف، می‌توان غلظت سیتوپلاسمی یون‌ها و پتانسیل اکسیداسیون ـ احیا را نیز با روش فلوسایتومتری مشخص نمود. هم‌چنین می‌توان چرخه سلولی را با آنالیز نتایج فلوسایتومتری به‌دست آمده از رنگ‌آمیزی با کاوش‌گرهای فلوئورسنت، که

1. Southern blotting 2. Northern blotting



شکل ۴-A. اصول فلوسایتومتری و روش جداسازی سلول‌ها با ماده فلوئورسانس فعال‌شده. پرتوی لیزر با طول موج مشخص و نور عبور کرده از نمونه برای تفرق مستقیم نور و تفرق جانبی، مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. نور فلوئورسانس با ۲ یا بیش‌تر طول موج که به فلوئوروکروم‌های متصل به آنتی‌بادی‌ها بستگی دارد، نیز مورد آنالیز قرار می‌گرد. جداسازی که در این‌جا نشان داده شده است. براساس دو شاخص آنتی‌ژنی (جداسازی دورنگی) است، دستگاه‌های مدرن به‌طور معمول جمعیت‌های سلولی را می‌توانند براساس سه کاوش‌گر (پروب) رنگی یا بیش‌تر، آنالیز یا جداسازی کنند.

به DNA متصل می‌شوند، نظیر پروپیدیوم یدید[1] بررسی نمود. سلول‌های آپوپتوز شده را نیز می‌توان با کمک کاوش‌گرهای فلوئورسنت نظیر انکسین V[2] (عدد رومی)، شناسایی نمود. انکسین V به فسفولیپیدهای سطح سلول‌های مرده که به‌طور غیرطبیعی بارز شده است، متصل می‌گردد. در روش‌های جدید فلوسایتومتری، سه و یا بیش از سه سیگنال فلوئورسنت مختلف که هر یک نشانه اتصال به آنتی‌بادی با کاوش‌گر خاص است، به‌طور هم‌زمان بررسی می‌شود. با این روش به‌طور هم‌زمان بروز چند مولکول سطح سلولی مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. افزون بر شناسایی پیام‌های فلوئورسنت، فلوسایتومترها هم‌چنین ویژگی‌های پراکندگی مستقیم و جانبی نور سلول‌ها را که به ترتیب بازتابی از اندازه سلول و پیچیدگی درونی آن می‌باشد، اندازه‌گیری می‌نمایند. این اطلاعات اغلب برای شناسایی انواع سلول‌های مختلف به‌کار می‌رود. برای مثال، نوتروفیل‌ها، در مقایسه با لنفوسیت‌ها، پراکندگی جانبی بیش‌تری دارند که این امر به‌دلیل گرانول‌های سیتوپلاسمی آن‌ها می‌باشد: منوسیت‌ها پراکندگی مستقیم بیش‌تری دارند که این به دلیل اندازه آن‌ها می‌باشد.

تخلیص سلول‌ها

جداسازنده سلول فعال‌شده با فلوئورسانس نوعی توانایی فلوسایتومتر است که برای جداسازی جمعیت‌های سلولی از یکدیگر براساس نوع و مقدار کاوش‌گر فلوئورسانس متصل شده، انجام می‌شود. در این روش جداسازی سلول‌ها، با کمک میدان‌های الکترومغناطیسی که قدرت و جهت آن‌ها براساس شدت پیام فلوئورسانس تغییر می‌کند، انجام می‌شود (بازگشت به شکل ۴-A). سلول‌ها ممکن است با آنتی‌بادی‌های فلوئورسانس در محیط آزمایشگاهی نشان‌دار شوند و یا در مورد مطالعات بر روی حیوانات تجربی، نشان‌دار کردن در شرایط بدن احتمال دارد با انتقال ژن‌های رمزدهنده پروتئین‌های فلوئورسنت نظیر پروتئین فلوئورسنت سبز[3] صورت گیرد (فن‌آوری انتقال ژن در ادامه در همین پیوست شرح داده می‌شود).

روش رایج دیگر برای خالص‌سازی سلول‌ها با یک فنوتایپ خاص استفاده از آنتی‌بادی‌هایی است که به دانه‌های مغناطیسی متصل شده‌اند. این «معرف‌های ایمونومغناطیسی[4]» براساس اختصاصی بودن آنتی‌بادی به یک سلول خاص متصل می‌شوند و بدین شکل سلول‌های اتصال‌یافته را می‌توان با یک آهن‌ربای قوی از سوسپانسیون سلولی جدا کرد.

ایمونوفلوئورسانس و ایمونوهیستوشیمی

به کمک آنتی‌بادی‌ها می‌توان جایگاه آناتومی هر آنتی‌ژن را در بافتی خاص و یا در قسمت‌های مختلف سلول تعیین نمود. در این روش‌ها بافت یا سلول را با آنتی‌بادی نشان‌دار با فلوئوروکروم و یا آنزیم مجاور می‌کنند، سپس با استفاده از میکروسکوپ مناسب، موقعیت محل رنگ‌پذیر و در نتیجه موقعیت آنتی‌ژن را در بافت یا سلول مشخص می‌کنند. نوع قدیمی‌تر این روش‌ها، ایمونوفلوئورسانس است که در آن آنتی‌بادی را با مواد فلوئورسنت نشان‌دار می‌کنند، سپس به برشی از بافت منجمد یا به یک لایه تک سلولی، مقداری از کاوگر فوق اضافه می‌کنند. پس از پایان زمان رنگ‌آمیزی و شستشو، بافت با میکروسکوپ فلوئورسانس از نظر محل قرارگیری آنتی‌بادی، مورد بررسی قرار می‌گیرد. اگرچه ایمونوفلوئورسانس روشی حساس است، اما میکروسکوپ فلوئورسانس ابزاری مناسب برای بررسی جزئیات ساختمانی سلول‌ها و بافت‌ها نمی‌باشد، زیرا نسبت پیام‌های اصلی به پیام‌های مزاحم کم است. این مشکل نیز با به‌کارگیری فن‌آوری‌های مدرن تا حدی برطرف شده است. به‌طور مثال، می‌توان از میکروسکوپ هم کانون استفاده نمود. در این میکروسکوپ‌ها از فن‌آوری برش نوری[5] برای حذف پرتوهای فلوئورسنتی که به کانون نمی‌رسند (متمرکز نمی‌شوند) استفاده می‌شود. روش دیگر استفاده از میکروسکوپ دو فوتونی می‌باشد که در آن از تشکیل نور خارج از تمرکز[6] جلوگیری می‌شود. روش بدیل دیگر، اتصالی آنتی‌بادی‌ها به آنزیم‌هایی است که قادرند سوبستراها بی‌رنگ را به فرآورده‌های رنگی نامحلول تبدیل کنند و این فرآورده‌های نامحلول در محل حضور آنزیم

1. Propidium iodide 2. Annexin V
3. Green flurescence protein
4. Immunomagnetic reagents
5. Optical sectioning technology
6. Out-of focus light

رسوب خواهند کرد. سپس با میکروسکوپ نوری معمولی می‌توان محل حضور آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن را در سلول یا بافت تعیین نمود. در رایج‌ترین نوع این روش از آنزیم پراکسیداز تربچه[1] استفاده می‌شود. به همین دلیلاین روش را روش ایمونوپراکسیداز می‌نامند. آنزیم دیگری که استفاده می‌شود، آلکالین فسفاتاز نام دارد. با استفاده از ترکیب آنتی‌بادی‌های مختلفی که با آنزیم‌های متفاوت جفت شده‌اند می‌توان مکان قرارگیری آنتی‌ژن‌های مختلف را به‌طور هم‌زمان با دو رنگ مختلف نشان داد. در نوع دیگری از این روش‌ها، از کاوش‌گرهای مقاوم به نفوذ الکترون[2] نظیر آنتی‌بادی متصل به طلای کلوئیدی استفاده می‌شود. در این روش برای تعیین محل قرارگیری آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی از میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌شود. به این روش ایمونوالکترون میکروسکوپی[3] می‌گویند. برای تعیین هم‌زمان موقعیت فراساختاری آنتی‌ژن‌های مختلف، از ذرات طلا با اندازه‌ها مختلف بهره می‌گیرند.

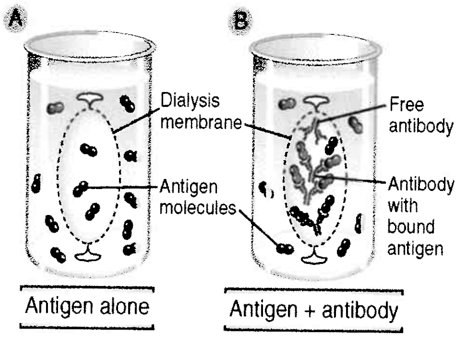
در همه روش‌های ایمونومیکروسکوپی می‌توان میزان پیام‌های صادره را با استفاده از تکنیک‌های ساندویچ تشدید کرد. برای مثال به‌جای آنکه آنزیم پراکسیداز تربچه را به آنتی‌بادی موشی مختص آنتی‌ژن متصل کنند، آن را به آنتی‌بادی دیگری (نظیر آنتی‌بادی خرگوش ضدایمونوگلوبولین‌های موش) که اختصاصی آنتی‌بادی نشان‌دار نشده اولی است، متصل می‌کنند. هنگامی که نشانگر را به آنتی‌بادی اختصاصی متصل می‌کنند روش آزمایش را مستقیم و هنگامی که آن را به آنتی‌بادی ثانویه و حتی آنتی‌بادی سومی پیوند می‌دهند، روش را غیرمستقیم می‌گویند. در برخی انواع روش‌های غیرمستقیم می‌توان از مولکول‌های دیگری غیر از آنتی‌بادی استفاده نمود. به‌طور مثال، می‌توان پروتئین A استافیلوکوکی، که به IgG متصل می‌شود، و یا آویدین که به آنتی‌بادی اولیه نشان‌دار شده با بیوتین متصل می‌گردد، را با فلوروکروم‌ها و یا آنزیم‌ها جفت کرد.

سنجش برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی

در بسیاری از مواقع، دانستن میل پیوندی آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن مهم است. برای مثال، مفید بودن آنتی‌بادی مونوکلونال در نقش معرف آزمایشگاهی یا عامل درمانی به میل پیوندی آن وابسته است. میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های کوچک (نظیر هاپتن‌ها) را می‌توان به‌طور مستقیم با روش دیالیز تعادلی[4] محاسبه نمود (شکل ۵-A). در این روش محلول حاوی آنتی‌بادی را به درون غشای سلولزی متخلخل نیمه‌تراوا قرار می‌دهند، سپس مجموعه را در محلول حاوی آنتی‌ژن فرو می‌برند (نیمه‌تراوا در این روش به این معنی است که مولکول‌های کوچک نظیر آنتی‌ژن به راحتی قادرند از منافذ غشا عبور کنند، در حالی که ماکرومولکول‌های درشت نظیر آنتی‌بادی توانایی عبور از منافذ را ندارند) اگر درون غشا هیچ آنتی‌بادی وجود نداشته باشد، آنتی‌ژن درون محلول، تا زمانی که غلظت آن در درون و خارج محفظه غشایی برابر شود وارد غشا می‌گردد. به عبارتی دیگر در هنگام برقراری تعادل دینامیک، میزان ورود و خروج آنتی‌ژن از محفظه به‌طور دقیق برابر می‌باشد. اما اگر در درون محفظه غشایی، آنتی‌بادی موجود باشد، در حالت تعادل، مقدار کل آنتی‌ژن موجود در درون غشا زیاد می‌شود. زیرا مقداری آنتی‌ژن به آنتی‌بادی متصل شده و نمی‌تواند بین درون و خارج غشا جابه‌جا شود. این امر به آن دلیل است که فقط آنتی‌ژن‌های آزاد قادرند از میان غشا انتشار یابند و در حالت تعادل غلظت آنتی‌ژن بین درون و خارج محفظه غشایی مساوی می‌شود. افزایش غلظت آنتی‌ژن در درون محفظه به غلظت آنتی‌ژن، غلظت آنتی‌بادی و ثابت تفکیک واکنش (K_d) وابسته است. با اندازه‌گیری غلظت آنتی‌ژن و آنتی‌بادی با روش اسپکتروسکوپی یا وسایل دیگر می‌توان ثابت تفکیک واکنش را در حالت تعادل محاسبه نمود.

روش دیگر تعیین K_d اندازه‌گیری میزان تشکیل و تجزیه مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌باشد، که به غلظت آنتی‌بادی، آنتی‌ژن و هم‌چنین میل پیوندی واکنش وابسته است. همه این پارامترها غیر از غلظت را می‌توان به‌صورت ثابت‌های کارآمد در سرعت واکنش خلاصه نمود. ثابت اتصال (K_{on}) و ثابت تجزیه (K_{off}) را می‌توان به‌طور جداگانه به روش تجربی به ترتیب با تعیین غلظت

1. Horseradish peroxidase
2. Electron-dense
3. Immunoelectron microscopy
4. Equilibrium dialysis



شکل ۵-A. تجزیه و تحلیل اتصال آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی با دیالیز تعادلی. در حضور آنتی بادی (B) مقدار آنتی‌ژن در درون غشای دیالیزی در مقایسه با حالتی که آنتی‌بادی حضور ندارد (A) افزایش می‌یابد. همان‌طور که در متن بیان شد، اختلاف غلظت آنتی‌ژن که نتیجه اتصال آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است معیاری برای تعیین میل پیوندی آنتی‌بادی به آنتی‌ژن خواهد بود. این آزمایش را می‌توان فقط زمانی انجام داد که آنتی‌ژن مولکولی کوچک (مانند هاپتن) که به‌راحتی قادر به عبور از غشای دیالیزی است، باشد.

واکنش‌گرها و سرعت‌های واقعی روندهای اتصال و تجزیه، تعیین نمود. نسبت به K_{on} و K_{off} به‌طور دقیق معادل ثابت تفکیک (K_d) است که با استفاده از آن می‌توان تمامی پارامترهای نامربوط به میل پیوندی را حذف نمود. بنابراین K_d را می‌توان در حالت تعادل به روش دیالیز تعادلی و نیز در حالت عدم تعادل با استفاده از ثابت‌های سرعت واکنش محاسبه کرد.

روشی دیگر برای اندازه‌گیری کینتیک برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که امروزه به‌طور رایج استفاده می‌شود، براساس رزونانس پلاسمون سطحی[1] می‌باشد. در این فن‌آوری نوعی ابزار حس‌گر بیولوژیک تخصصی (مانند بیوکور[2]) براساس نورسنجی، میل پیوندی آنتی‌بادی را برای برهم‌کنش با آنتی‌ژن ثابت شده بر روی فیلم فلزی اندازه‌گیری می‌نماید. پرتوی یک منبع نوری از طریق عبور از یک منشور در زاویه‌ای خاص (رزونانس) بر روی فیلم متمرکز می‌شود. بازتاب نور سبب خوانش رزونانس پلاسمون سطحی می‌شود. جذب آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، خوانش رزونانس پلاسمون سطحی را تغییر داده که این امر خود می‌تواند اطلاعاتی از میل پیوندی آنتی‌بادی فراهم آورد.

موش‌های دارای ژن انتقالی (ترانس‌ژنیک) و هدف‌گیری ژن

سه روش بسیار مهم و مرتبط به هم برای بررسی آثار کارکردی برخی فرآورده‌های ژنی در شرایط بدن ابداع شده است. روش اول پرورش موش‌های دارای ژن انتقالی مرسوم است که ژن خاصی را در برخی بافت‌ها بیش از حد بروز می‌دهند. روش دوم ایجاد موش‌هایی است که در آن‌ها با جهش هدفمند، ژنی خاص از کار می‌افتد (موش‌های حذف ژن شده[3]). اما روش سوم ایجاد موش‌هایی است که ژن خاصی در ژن زاینده آن‌ها با رونوشت تغییریافته همان ژن جایگزین شده است (موش‌های Knockin). در روش Knockin هم می‌توان رونوشت جهش‌یافته را جایگزین رونوشت طبیعی یک ژن کرد و یا این‌که رونوشت طبیعی و صحیح یک ژن جهش‌یافته را جایگزین رونوشت غیرطبیعی نمود. این نوع فن‌آوری‌ها بر ایجاد موش‌هایی استوار است که برای مطالعه بسیاری از پدیده‌های زیستی شامل رشد و نمو، فعال‌شدن و یا تحمل لنفوسیت‌ها، به طریقه ژنتیکی دستکاری شده‌اند.

برای پرورش موش‌های دارای ژن انتقالی، توالی‌های خاصی از DNA با نام ژن‌های انتقالی[4] را به هسته‌های اولیه تخمک‌های موش بارور منتقل می‌کنند و این تخمک‌ها را در لوله‌های تخمدانی موش‌های ماده‌ای که برای حاملگی آماده شده‌اند، قرار می‌دهند. به‌طور معمول اگر چند صد نسخه از ژنی خاص را به هسته‌های اولیه تزریق کنند در حدود ۲۵٪ از موش‌های متولد شده دارای ژن انتقالی خواهند بود. تعداد ۱ تا ۵۰ رونوشت از ژن انتقالی به‌صورت پشت سر هم در یک جایگاه اتفاقی از کروموزوم قرار می‌گیرند و همانند صفتی مندلی، به ارث می‌رسند. از آن‌جا که جاگیری ژن‌های انتقالی به‌طور معمول پیش از همانندسازی DNA صورت می‌گیرد، در حدود ۷۵ درصد

1. Surface Plasmon resonance
2. Biacore
3. Gene knockout mice
4. Transgenes

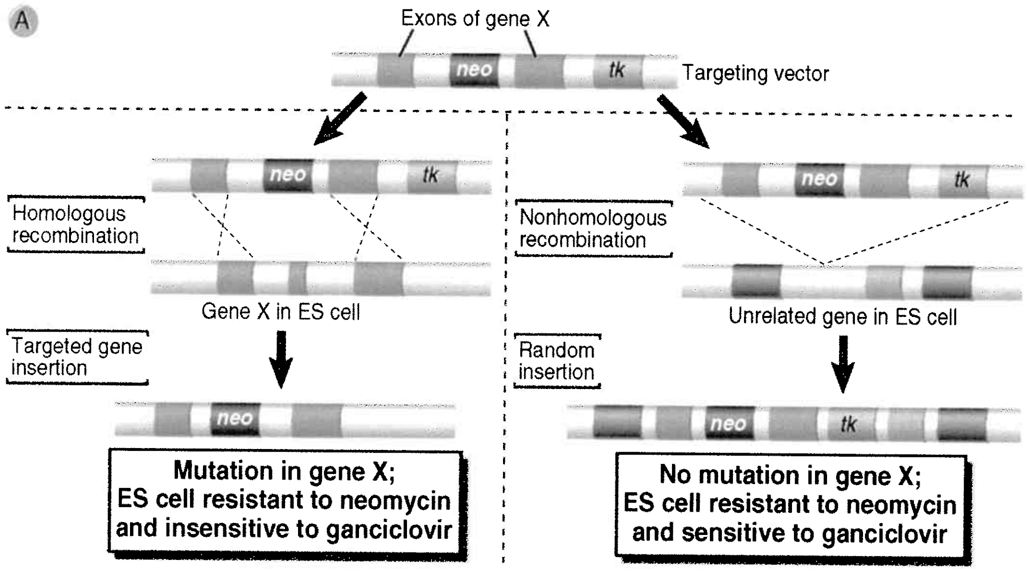
نوزادان در همه سلول‌های خود از جمله سلول‌های رده زاینده، ژن انتقالی را خواهند داشت. شایان توجه است که در اغلب موارد ورود و جایگزینی DNA خارجی در اعمال طبیعی سلول اختلال ایجاد نمی‌کند. هم‌چنین موش‌های دریافت‌کننده و حامل ژن انتقالی، دو رگه (هتروزیگوت) می‌باشند و می‌توان از آمیزش آن‌ها نژادهای خالص هموزیگوت نیز به‌دست آورد.

مزیت عمده فن‌آوری انتقال ژن آن است که با کمک آن می‌توان ژن‌های دلخواه را در بافتی خاص بروز داد. برای این منظور توالی‌های رمزدهنده ژن انتقالی را به توالی‌های تنظیمی، که به‌طور اختصاصی موجب بروز ژن در بافتی خاص می‌شوند، متصل می‌نمایند. به‌طور مثال، می‌توان از راه‌اندازها (پروموتور) و افزاینده‌های فعالیت ژن‌های لنفوسیتی استفاده کرد که بتوان با کمک آن‌ها ژن‌هایی نظیر ژن‌های بازآرایی شده گیرنده‌های آنتی‌ژن را به مقدار زیاد بازآرایی شده گیرنده‌های آنتی‌ژن را به مقدار زیاد در لنفوسیت‌ها بارز نمود یا این‌که از راه‌اندازهای انسولین برای بارز ساختن ژن‌هایی در سلول‌های بتای جزایر پانکراس، استفاده برد. نمونه‌های کاربرد این روش در مطالعات ایمنی‌شناسی، در فصل‌های متعددی از همین کتاب ذکر شده است. هم‌چنین می‌توان بروز ژن‌های انتقالی را تحت کنترل راه‌اندازه‌ایی قرار داد که فعالی آن‌ها با موادی مثل داروها یا هورمون‌ها (به‌طور مثال، تتراسایکلین یا استروژن‌ها) قابل القا باشد. به این ترتیب قادر خواهیم بود با تجویز عامل القاکننده، رونویسی از ژن انتقالی مورد نظر را به‌طور دلخواه کنترل نماییم.

یکی از روش‌های بسیار با ارزش که با آن می‌توان اختلالات مربوط به ژنی خاص را در حیوانات مورد بررسی قرار داد و نیز قاطع‌ترین راه اثبات کارکرد ژنی خاص در بدن می‌باشد، ایجاد موش‌های حذف ژن شده یا به‌عبارتی موش‌هایی است که با ایجاد جهش یا حذف هدفمند، از فعالیت ژنی خاص به‌طور کامل جلوگیری می‌شود. این روش بر پایه نوترکیبی همسان[1] استوار است. اگر ژنی را از خارج، به‌طور مثال، نفوذ الکتریکی[2] وارد سلولی کنند، آن ژن به‌طور تصادفی در ژنوم سلول جای خواهد گرفت. حال اگر این ژن خارج‌زاد حاوی توالی‌های شبیه به ژن درون‌زاد باشد، ضمن عمل نوترکیبی، به‌طور ترجیحی جایگزین ژن مزبور خواهد شد. اما برای انتخاب سلول‌هایی که در آن‌ها نوترکیبی همسان صورت گرفته است، از گزینش دارویی استفاده می‌شود. قطعه DNA همسانی که باید درون سلول قرار بگیرد را در ناقلی[3] خاص قرار می‌دهند که افزون بر آن ژن، دارای ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک نئومایسین و ژن تایمیدین کیناز (tk) ویروسی نیز می‌باشد (شکل ۶A-A). این «ناقل هدفمند[4]» طوری سازمان‌یابی شده است که ژن مقاومت به نئومایسین را همیشه وارد ژنوم می‌کند ولی ژن tk فقط در صورت وقوع نوترکیبی همسان (برخلاف ورود تصادفی) حذف می‌گردد. در ادامه سلول‌هایی که در معرض ناقل قرار گرفته‌اند را در محلی حاوی نئومایسین و گان سایکلوویر[5]، دارویی که تحت اثر تایمیدین کیناز متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های سمی پدید می‌آورد، رشد می‌دهند. سلول‌هایی که ژن خارج‌زاد، به‌طور تصادفی در آن‌ها جایگزین شده است، در مقابل نئومایسین مقاوم خواهند بود ولی با گان سایکلوویر از بین می‌روند؛ در مقابل، در صورت وقوع نوترکیبی همسان، سلول به هر دو دارو مقاوم خواهد بود. زیرا در این سلول‌ها ژن تایمیدین کیناز از ژنوم حذفمی شود. این «گزینش مثبت ـ منفی[6]» ما را از وقوع نوترکیبی همسان ژن مورد نظر با ژن‌های درون‌زاد در سلول‌های باقی‌مانده مطمئن می‌کند. جایگزینی DNA خارجی در میانه‌های ژن درون‌زاد، توالی رمزدهنده را از بین می‌برد و از بروز یا عمل آن ژن جلوگیری خواهد کرد. افزون بر این، ناقل هدفمند را می‌توان طوری طراحی کرد که نوترکیبی همسان سبب حذف یک یا چند اگزون را از ژن درون‌زاد مورد نظر شود.

برای آن‌که بتوان موشی پدید آورد که در آن ژنی خاص دچار جهش یا حذف شده باشد، ابتدا با ناقل هدفمند، ژن مورد نظر را در رده سلول‌های بنیادی جنین[7] (ES) موش حذف می‌کنند. سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌های تمایز نیافته و چند توانه‌ای هستند که هم قابلیت تکثیر و تمایز در محیط کشت را دارند و هم می‌توان آن‌ها را وارد

1. Homologous recombination
2. Electroporation
3. Vector
4. Targeting vector
5. Ganciclovir
6. Positive-negative selection
7. Embryonic Stem cell kine

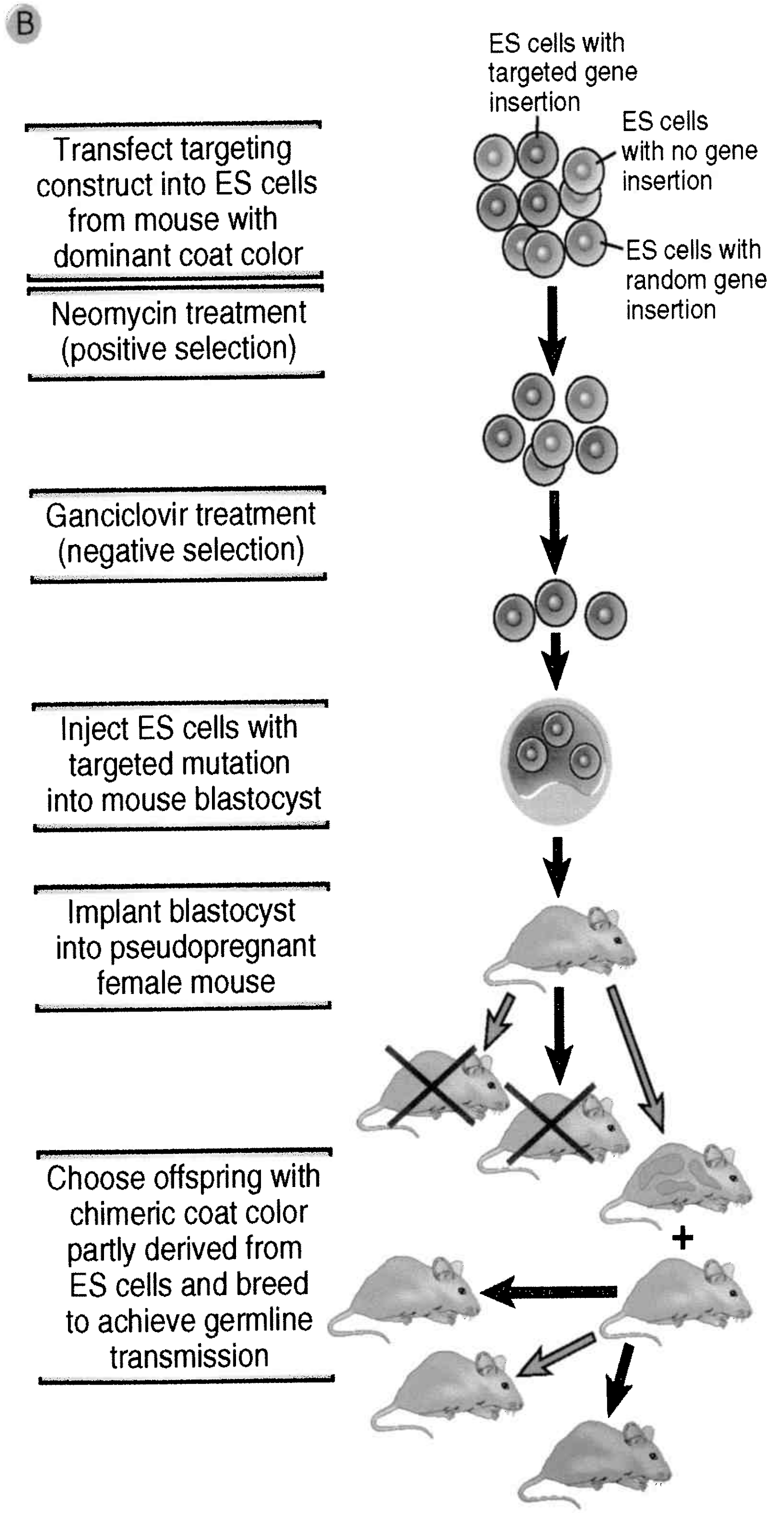


شکل ۶-A. تخریب ژن (Knockout). **A**. حذف ژن X در سلول‌های زایای جنینی (ES) با روش نوترکیبی همسان انجام می‌شود. ناقل هدفمندی حاوی توالی‌های همسان با دو اگزون ژن X و دو ژن مقاومت به نئومایسین (neo) را وارد جمعیتی از سلول‌های زایا می‌کنند. ژن مقاومت به نئومایسین با نوترکیبی همسان جایگزین شده و سبب از بین رفتن ژن X می‌شود. ژن تایمیدین کیناز (tk) در ناقل در صورت وقوع نوترکیبی غیرهمولوگ به‌طور اتفاقی وارد ژنوم می‌شود.

بلاستوسیست موشی کرد و سپس آن بلاستوسیت را در یک ماد حامله کاذب قرار داد. سلول‌های حاصل از این رده‌های سلولی به‌طور طبیعی رشد می‌کنند و پس از تکامل، بافت‌های مختلف را به‌وجود می‌آورند که ژن‌های برون‌زاد انتقالی را بروز خواهند داد. به این طریق حامل هدفمندی که برای حذف ژنی خاص طراحی شده است، در درون سلول‌های بنیادی قرار می‌گیرد. حال رده‌های سلولی که در آن‌ها نوترکیبی همسان (در یک کروموزوم) به‌وقوع پیوسته است را، همان‌طور که در بالا اشاره شد، با دارو گزینش می‌کنند (شکل ۶B-A). البته با روش‌هایی از قبیل دورگه‌سازی ساترن بلاست یا PCR می‌توان DNA نوترکیب را آنالیز کرد و از وقوع نوترکیبی همسان مطمئن شد. سلول‌های بنیادی گزینش شده، به درون بلاستوسیست تزریق می‌شوند و سپس بلاستوسیست‌ها در رحم موش ماده که به‌طور کاذب حامله شده است، قرار می‌گیرند. نوزادان حاصل حالت موزائیک (کیمرا) برای ژن‌های جهش‌یافته یا حذف شده خواهند داشت. بدین معنی که

برخی بافت‌ها از سلول‌های بنیادی و برخی از بلاستوسیست‌های طبیعی پدید می‌آیند. البته سلول‌های زایا نیز حالت موزائیک خواهند داشت، ولی به‌دلیل آن‌که سلول‌ها هاپلوئید هستند فقط تعداد محدودی از آن‌ها دارای کروموزومی هستند که ژن تخریب‌شده (جهش‌یافته) را در خود دارند. هرگاه موش‌های کیمرا با انواع طبیعی خود آمیزش کنند، اگر تخمک یا اسپرمی که دارای کروموزوم حامل ژن جهش‌یافته است با نوع طبیعی اسپرم یا تخمک ترکیب شود، تمامی سلول‌های حاصل از چنین سلول تخمی برای ژن جهش‌یافته هتروزیگوت خواهند بود. این پدیده «انتقال رده زایا[1]» نام دارد. از آمیزش چنین موش‌هایی ناخالصی (هتروزیگوت) در نهایت فرزندانی خالص (هموزیگوت) برای جهش ایجاد شده به‌وجود می‌آیند. نسبت این‌گونه موش‌ها را می‌توان براساس اصل تفرق ژن‌ها در ژنتیک مندلی پیش‌بینی نمود. ژن هدف در این‌گونه

1. Germline transmission



شکل ۶-A. ژن (Knockout) ادامه. **B.** سلول زایای جنینی (ES) که در معرض ناقل هدفمند قرار گرفته‌اند در محیط کشت حاوی نئومایسین و گان‌سایکلووير جدا می‌شوند. سلول‌هایی که ژن ناقل در آن‌ها با نوترکیبی همسان جایگزین شده است، زنده باقی می‌مانند. این سلول‌ها را سپس به درون بلاستوسیت تزریق می‌کنند و آن را در رحم موش ماده‌ای که به‌طور کاذب برای حاملگی آماده شده است، جای می‌دهند. بعضی نوزادان موش کیمرا (موزائیک× خواهند بود که برخی از بافت‌های آن‌ها از سلول‌های بنیادی حامل جهش در ژن X ایجاد شده‌اند. این موش‌های کیمرا، پوستی در رنگ خواهند داشت؛ یک رنگ مربوط به نژاد موشی است که سلول‌های ریشه‌ای را از آن گرفته‌اند و رنگ دیگر از نژاد موشی است که بلاستوسیت‌ها از آن‌ها بود. اگر جهش در سلول‌های زایا نیز روی داده باشد، با نسل‌کشی‌های متوالی می‌توان نژادهای خالص ایجاد نمود.

موش‌های حذف ژن شده، بروز نمی‌یابد و کارکردی نخواهد داشت.

از نوترکیبی همسان برای جایگزینی توالی ژنی خاص به‌جای ژن دیگر نیز استفاده می‌شود. به نژادی که از این موش‌ها حاصل می‌شود. نژاد موش "Knockin" گفته می‌شود. از این نوع موش‌ها برای ارزیابی پیامدهای بیولوژیک تغییر یک باز آلی در مقابل حذف یک ژن استفاده می‌شود. هم‌چنین این دستاورد اساس جایگزینی یک ژن جهش‌یافته یا ژن طبیعی و سالم است. در برخی شرایط خاص، ژن متفاوتی ممکن است در جایگاه مشخصی از ژنوم، به‌جای قرارگیری تصادفی در موش‌های دارای ژن انتقالی، وارد شود. این روش هنگامی به‌کار گرفته می‌شود که بروز ژن انتقالی با توالی‌های درونی خاص از DNA، مانند یک ناحیه افزاینده یا راه‌انداز، مد نظر باشد. در این موارد ناقل هدفمند دارای ژنی خاص است که رمزدهنده فرآورده مورد نظر می‌باشد و افزون بر آن توالی‌های همسان با ژن خودی، که برای ایجاد جایگاه هدف ضروری است، را نیز به همراه دارد.

اگرچه استراتژی هدف‌گیری ژن مرسوم در تحقیقات ایمونولوژی بسیار مفید و با ارزش است ولی دارای موانع مهمی نیز می‌باشد. اول این‌که، جهش در هر ژنی طی رشد و نمو، احتمال دارد که با فرآورده‌های ژنی دیگر، جبران شود. بنابراین عمل ژن موردنظر (ژن جهش‌یافته) پوشیده می‌شود و مشخص نخواهد شد. مانع دوم این‌که، درموش حذف ژن شده، نمی‌توان اهمیت ژنی خاص را فقط در بافتی مشخص یا در زمانی خاص از مراحل رشد و نمو، ارزیابی نمود. سوم این‌که، ژن کارکردی نشان‌گر گزینش، مانند ژن مقاومت به نئومایسین، به‌طور دائم در ژنوم حیوان بروز می‌کند و احتمال دارد که تغییرات انجام‌شده عواقب غیرقابل پیش‌بینی در فنوتایپ حیوان داشته باشد. یک نکته ظریف و با اهمیت فن‌آوری حذف ژن، که باعث غلبه بر این موانع خواهد شد روش هدف‌گیری شرطی[1] می‌باشد. یکی از کاربردهای رایج شیوه شرایطی استفاده از سیستم نوترکیبی Cre/loxP حاصل از باکتریوفاژ می‌باشد. آنزیم Cre نوعی DNA رکامبیناز است که یک الگو با توالی ۳۴ جفت بازی را (به نام loxP) شناسایی می‌کند. این آنزیم پس از شناسایی loxP میانجی حذف قطعات ژنی بین دو جایگاه loxP در جهت یکسان می‌شود. برای ایجاد موش‌هایی با ژن‌های متصل به loxP، ناقل هدفمند، دارای یک جایگاه loxP در مجاورت ژن مقاومت به نئومایسین در یک انتها و جایگاه loxP دیگری در مجاورت توالی‌های همسان ژن هدف در انتهای دیگر می‌باشد. این ناقل‌ها را وارد سلول‌های بنیادی جنینی (ES) می‌کنند. موش‌های حامل loxP به همراه ژن هدف در دو طرف آن و فعال، مشابه روش معمول که برای موش‌های حذف ژن شده بیان شد، ایجاد می‌شوند. نژاد دوم موش‌های حامل ژن انتقالی Cre را با نژاد حامل ژن هدف loxP آمیزش می‌دهند. در فرزندان این موش‌ها، بروز رکامبیناز Cre، میانجی حذف ژن هدف خواهد شد و هر دو توالی مربوط به ژن‌های طبیعی و ژن مقاومت به نئومایسین حذف خواهند شد مهم‌تر آن بود که بروز ژن Cre و بنابران حذف ژن هدف را می‌توان به بافت‌های مشخص و یا زمان‌های خاصی، با توجه به ژنهای انتقالی Cre که با راه‌اندازهای مختلفی ساخته شده است، منحصر نمود. به‌طور مثال، حذف انتخابی هر ژن فقط در سلول‌های T کمکی با موش دارای ژن انتقالی Cre که با راه‌انداز CD_4 هدایت می‌شود، امکان‌پذیر خواهد بود. راه‌دیگر، به‌کارگیری راه‌انداز القایی با استروئید می‌باشد که به کمک آن بروز ژن Cre و حذف ژن موردنظر فقط زمانی ایجاد می‌شود که به موش‌ها دگزامتازون تجویز شود. سایر روش‌های این فن‌آوری برای ایجاد جهش‌های خاص (شرطی) ابداع شده است. هم‌چنین از فن‌آوری Cre/loxP می‌توان برای ایجاد موش‌های Knockin نیز استفاده کرد. برای این منظور، جایگاه‌های loxP در ناقل هدفمند، در کنار ژن مقاومت به نئومایسین و توالی‌های همسان قرار می‌گیرند، اما آنها را در مجاورت توالی‌های ژن جایگزین (Knockin) قرار نمی‌دهند. بنابراین پس از حذف با واسطه Cre، ژن خارجی در ژنوم در جایگاه هدف باقی خواهند ماند.

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت T

بیش‌تر دانش امروز ما پیرامون وقایع سلولی فعال‌شدن سلول T براساس تجربیات حاصل از تحریک سلول‌های T

1. Conditional targeting approach

در شرایط کنترل‌شده خارج از بدن و سنجش دقیق پاسخ آن‌ها بنا شده است. مطالعات آزمایشگاهی اطلاعات بسیاری در مورد تغییرات روی داده در اثر تحریک سلول T با آنتی‌ژن فراهم می‌نمایند. به‌تازگی، تکنیک‌های مختلفی برای مطالعه تکثیر سلول T، بروز سایتوکاین و توزیع آن‌ها از لحاظ آناتومی در پاسخ به فعال‌شدن در اثر آنتی‌ژن در شرایط بدن ابداع شده است. دستاوردهای تجربی جدید برای مطالعه فعال‌شدن سلول T مبتدی و مستقر شدن سلول‌های T خاطره اختصاصی پس از فروکش کردن پاسخ ایمنی مفید می‌باشند.

فعال‌سازی پلی‌کلونال سلول‌های T

فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T به تعداد زیاد و یا همه مجموعه گیرنده‌های سلول T (TCR) بدون توجه به اختصاصی بودن آن‌ها متصل شده و سلول‌های T را به روش مشابه مجموعه پپتید ـ MHC بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) فعال می‌نمایند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال اغلب در شرایط آزمایشگاه برای فعال ساختن سلول‌های T جداسازی شده از خون انسان یا بافت‌های لنفوئید حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال را هم‌چنین می‌توان برای فعال ساختن سلول‌های T یا اختصاصیت بودن آنتی‌ژن ناشناخته استفاده کرد. آن‌ها می‌توانند سبب برانگیخته‌شدن پاسخ قابل تشخیص از جمعیت‌های مخلوط سلول‌های T مبتدی، حتی اگر تعداد سلول‌های اختصاصی برای یک آنتی‌ژن به اندازه‌ای پایین باشد که نتواند پاسخ قابل شناسایی را بروز دهند، شوند. پروتئین‌های گیاهی پلیمر متصل‌شونده به کربوهیدرات به نام لکتین‌ها، نظیر کونکاناوالین A[1] و فیتوهماگلوتینین[2]، از متداول‌ترین فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T می‌باشند. لکتین‌ها به‌طور اختصاصی به بنیان‌های قندی خاصی در گلیکوپروتئین‌های سطح سلول T شامل TCR و پروتئین‌های CD3 متصل می‌شوند و سلول‌های T را تحریک می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای اپی‌توپ‌های نامتغیر داربست در TCR یا پروتئین‌های CD3 نیز به‌عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T عمل می‌کنند. اغلب، برای القای پاسخ‌های فعال‌سازی مناسب، باید این آنتی‌بادی‌ها را بر سطوح جامد یا دانه و یا از طریق اتصال متقاطع به ضد آنتی‌بادی ثانویه، ثابت نمود. از آن‌جا که فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال محلول نمی‌توانند پیام‌های کمک محرک را که به‌طور طبیعی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) فراهم می‌کنند، تأمین نمایند. بنابراین اغلب آن‌ها همراه با آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده گیرنده‌های کمک محرک نظیر آنتی CD28 یا آنتی CD2، استفاده می‌شوند. ابر آنتی‌ژن‌ها، نوع دیگری از محرک‌های پلی‌کلونال به همه سلول‌های T که بارزکننده نوع خاصی از زنجیره بتای TCR هستند، متصل گریده و آن‌ها را فعال می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۶، شکل ۲-۱۶). سلول‌های T با هر نوع اختصاصی بودن را می‌توان با معرف‌های فارماکولوژیک، شامل ترکیب فوربول استر PMA[3] و کلسیم یونوفر یونومایسین[4] که پیام‌های تولیدی از مجموعه TCR را تقلید می‌کنند، نیز تحریک نمود.

فعال‌سازی پلی‌کلونال جمعیت‌های سلول T با آنتی‌ژن

جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های T طبیعی که برای آنتی‌ژن‌های متفاوتی اختصاصی هستند از خون یا اعضای لنفوئید محیطی افرادی که به‌طور اختصاصی با آنتی‌ژن خاص ایمن شده‌اند، جدا می‌شوند. ایمنی‌زایی سبب افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن خواهد شد که می‌توان آن‌ها را دوباره و با افزودن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن سازگار از نظر MHC همراه آنتی‌ژن در محیط کشت تحریک نمود. از این روش می‌توان برای مطالعه فعال‌شدن القایی با آنتی‌ژن جمعیت مختلط سلول‌های T از پیش فعال‌شده (حساس شده) که بارزکننده TCRهای مختلفی هستند، استفاده نمود. اما با این روش نمی‌توان پاسخ‌های سلول‌های T مبتدی را آنالیز کرد.

فعال‌سازی جمعیت‌های سلول T اختصاصی یک آنتی‌ژن

جمعیت‌های مونوکلونال سلول‌های T که TCRهای یکسانی را بارز می‌سازند. برای آنالیز کارکردی، بیوشیمیایی

1. Concanavalin-A
2. Phytohemagglutinin
3. Phorbol ester PMA
4. Calcium ionophore ionomycin

و مولکولی استفاده می‌شوند. محدودیت این جمعیت‌های مونوکلونال این است که به‌صورت رده‌های کشت بافتی طولانی‌مدت نگهداری می‌شوند و بنابراین ممکن است از لحاظ فنوتایپی از سلول‌های T طبیعی در درون بدن متفاوت باشند. یکی از انواع جمعیت‌های مونوکلونال سلول T که به‌طور مکرر در ایمنی‌شناسی تجربی به‌کار می‌رود، کلون سلول T اختصاصی آنتی‌ژن است. چنین کلون‌هایی را از جداسازی سلول‌های T از افراد ایمن‌شده به‌دست می‌آورند. برای این امر همانند آن‌چه که برای سلول‌های T پلی‌کلونال بیان شد. به‌دنبال تحریک مکرر آن‌ها در شرایط آزمایشگاه با آنتی‌ژن ایمن‌کننده همراه با APCهای سازگار از نظر MHC و کلونینگ سلول‌های پاسخ‌دهنده به یک آنتی‌ژن در محیط نیمه جامد یا مایع از طریق رقت‌سازی محدودشونده، عمل می‌کنند. پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌ژن را می‌توان به آسانی در این زیر جمعیت‌ها اندازه‌گیری نمود، زیرا همه سلول‌ها در یک رده سلولی کلون‌شده دارای گیرنده‌های یکسانی می‌باشند و برای رشد در پاسخ به مجموعه آنتی‌ژن MHC شناخته‌شده، انتخاب می‌شوند. هر دو کلون‌های کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش از موش‌ها و انسان به‌دست آمده‌اند. دیگر جمعیت مونوکلونال سلول T که در مطالعات فعال‌شدن سلول T به‌کار می‌رود. هیبریدوماهای سلول T اختصاصی آنتی‌ژن است. ایجاد این هیبریدوماها همانند تولید هیبریدوماهای سلول B است (بازگشت به شکل ۹-۵). نوع دیگری از جمعیت‌های مونوکلونال سلول T، رده‌های توموری منشأ گرفته از سلول‌های T می‌باشند که در شرایط آزمایشگاهی پس از برداشت سلول‌های T بدخیم از حیوانات یا انسان‌های مبتلا به لوکمی یا لنفوماهای سلول T به‌دست می‌آیند. اگرچه برخی از رده‌های مشتق از تومور، مجموعه TCR کارآمدی بارز می‌کنند ولی اختصاصی بودن آن‌ها نامشخص است و سلول‌های به‌طور معمول برای مقاصد تجربی با فعال‌کننده پلی‌کلونال تحریک می‌شوند. رده Jurkat و مشتق از سلول لوسمی سلول T انسان، مثالی از رده توموری است که به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان مدلی برای مطالعه انتقال پیام در سلول T، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

موش‌های دارای ژن انتقالی TCR، منبعی برای تهیه سلول‌های T همگن و از نظر فنوتایپ طبیعی، با اختصاصی بودن آنتی‌ژنی یکسان می‌باشند. این نوع موش‌ها به‌طور گسترده‌ای در مطالعات تجربی در شرایط بدن و شرایط آزمایشگاهی به‌کار می‌روند. اگر ژن‌های زنجیره آلفا و بتای بازآرایی‌شده از گیرنده‌ای با اختصاصی بودن مشخص از ژن انتقالی در لنفوسیت‌های T موش بروز کنند، بخش عمده‌ای از سلول‌های T بالغ در موش‌ها آن مولکول TCR را بروز می‌دهند. اگر ژن انتقالی TCR به یک موش با نقص در RAG-1 یا RAG-2 منتقل شود، هیچ ژن TCR درون‌زاد بروز نمی‌یابد و ۱۰۰ درصد سلول‌های T دارای ژن انتقالی TCR را می‌توان در شرایط آزمایشگاهی یا بدن با یک پپتید آنتی‌ژنی فعال نمود و آن‌ها را می‌توان با آنتی‌بادی‌های اختصاصی ژن انتقالی TCR شناسایی نمود. یکی از مزایای منحصر به فرد موش‌های دارای ژن انتقالی TCR، امکان جداسازی تعداد زیاد سلول‌های T مبتدی با اختصاصی بودن مشخص و مطالعه پاسخ‌های کارکردی آن‌ها در برخورد اول با آنتی‌ژن می‌باشد. این مزیت برای محققان امکان مطالعه شرایط آزمایشگاهی را در روند فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی در اثر آنتی‌ژن، که منجر به تمایز این سلول‌ها به زیرگروه‌های کارکردی T_H1 و T_H2 می‌شود، فراهم می‌کند (بازگشت به فصل ۹). سلول‌های T مبتدی موش‌های دارای ژن انتقالی TCR را می‌توان همچنین به موش‌های هم‌ژن تزریق نمود. سلول‌های مزبور در بافت‌های لنفوئید لانه‌گزینی می‌کنند. موش دریافت‌کننده، سپس در معرض آنتی‌ژنی که TCR انتقالی اختصاصی آن می‌باشد، قرار داده می‌شود. با استفاده از آنتی‌بادی‌های نشان‌دار ضد سلول‌های T ترانس ژنیک TCR امکان پی‌گیری تکثیر و تمایز این سلول‌ها در بدن و هم‌چنین جداسازی آن‌ها برای آنالیز پاسخ‌های یادآوری (ثانویه) در مقابل آنتی‌ژن در محیط کشت وجود دارد.

روش‌های شمارش و بررسی پاسخ‌های کارکردی سلول‌های T

سنجش تکثیر لنفوسیت‌های T نیز مانند سلول‌های دیگر در شرایط آزمایشگاهی و با تعیین مقدار تایمیدین نشان‌دار H وارد شده در DNA در حال تکثیر سلول‌های کشت‌شده، صورت می‌گیرد. تایمیدین نشان‌دار واردشده در ساختارهای

DNA امکان اندازه‌گیری کمّی میزان سنتز DNA را، که به‌طور معمول با میزان تقسیم سلول نسبت مستقیم دارد، فراهم می‌کند. تکثیر سلولی را در شرایط بدن می‌توان با تجویز آنالوگ تایمیدین یعنی بروموداکسی یوریدیسن[۱] (BrdU) به حیوانات و رنگ‌آمیزی سلول‌ها با آنتی‌بادی ضد BrdU برای شناسایی و شمارش هسته‌هایی که BrdU طی همانندسازی DNA، وارد ساختار DA آن‌ها شده است، اندازه‌گیری نمود.

رنگ‌های فلوئورسنت را می‌توان برای مطالعه تکثیر سلول‌های T در شرایط بدن استفاده نمود. ابتدا سلول‌های T با استرهای فلوئورسانسی لیپوفیل فعال، نشان‌دار شده و سپس با انتقال سازگار به حیوانات تجربی منتقل می‌شوند. رنگ‌ها وارد سلول‌ها گردیده و به‌طور کووالان به پروتئین‌های سیتوپلاسمی متصل می‌شوند و بدین شکل نمی‌توانند سلول‌ها را ترک کنند. یکی از رنگ‌های متداول از این نوع ۵ و ۶ کربوکسی فلورسین دی استات سوکسینیمیدیل استر[۲] (CFSE) است که می‌توان آن را با تکنیک‌های استاندارد فلوسایتومتری در سلول‌ها شناسایی نمود. هر زمان که یک سلول T تقسیم می‌شود. رنگ آن نیز نصف می‌گردد و بنابراین امکان تعیین تکثیر سلول‌های T انتقال‌یافته در بافت‌های لنفوئید موش دریافت‌کننده وجود دارد و می‌توان تعداد دفعات تقسیم را در هر سلول T تخمین زد.

تترامرهای پپتید ـ MHC برای شمارش سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن که از خون یا بافت‌های لنفوئید حیوانات آزمایشگاهی یا انسان جداسازی شده‌اند، به‌کار می‌روند. این تترامرها چهار مجموعه پپتید ـ MHC دارند که سلول T آن‌ها را به‌طور طبیعی بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی می‌کند. این تترامر از یک مولکول MHC کلاس I متصل به مولکول کوچکی به نام بیوتین، با استفاده از فن‌آوری DNA نوترکیب تولید می‌شود. بیوتین با میل پیوندی زیاد به پروتئینی به نام اویدین متصل می‌شود و هر مولکول اویدین می‌تواند به چهار مولکول بیوتین اتصال یابد. بنابراین اویدین سوبسترایی برای هم‌آوری چهار پروتئین MHC کونژوگه با بیوتین، شکل می‌دهد. می‌توان به مولکول‌های MHC، پپتید دلخواه را متصل و سپس آن را پایدار نمود و مولکول اویدین را با یک فلوئوروکروم نظیر FITC نشان‌دار کرد. این تترامر به سلول‌های T اختصاصی مجموعه پپتید MHC با میل پیوندی نام (اویدیتی) زیاد متصل می‌شود و از این طریق می‌توان سلول‌های T را به‌راحتی در سوسپانسیون نشان‌دار کرد. این روش فقط برای شناسایی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن به‌کار می‌رود. برای نمونه، امکان شناسایی و شمارش سلول‌های T محدود به HLA-A2 اختصاصی برای پپتید HIV از طریق رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی با تترامر مولکول‌های HLA-A2 متصل به پپتید وجود دارد. تکنیک مشابهی نیز برای شمارش و جداسازی سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی در افراد طبیعی و بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن وجود دارد. تترامرهای پپتید ـ MHC که به TCR ترانس ژنیک خاصی متصل می‌شوند را می‌توان همچنین برای تعیین تعداد سلول‌های T ترانس ژنیک در بافت‌های مختلف پس از انتقال سازگار و تحریک آنتی‌ژنی، استفاده نمود. این تکنیک امروزه به‌طور گسترده‌ای با مولکول‌های MHC کلاس I استفاده می‌شود؛ در مولکول‌های کلاس I فقط یک پلی‌پپتید پلی‌مورف است و می‌توان مولکول‌های پایداری را در شرایط آزمایشگاهی تولید نمود. این امر برای مولکول‌های MHC کلاس II مشکل تراست. زیرا هر دو زنجیره این مولکول‌ها پلی‌مورف بوده و برای هم‌آوری صحیح و مناسب این مولکول حضور هر دو زنجیره ضرورت دارد. اما تترامرهای پپتید MHC کلاس II در حال حاضر در حال تولید می‌باشند.

سنجش ترشح سایتوکاین را می‌توان برای تعیین تعداد سلول‌های T اجرایی ترشح‌کننده سایتوکاین در بافت‌های لنفوئید استفاده نمود. متداول‌ترین روش‌های مورد استفاده، رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها و سنجش ایمنی سلول منفرد با واکنش‌گر متصل به سطح جامد با آنزیم[۳] (ELISpot) است. در این نوع مطالعات، فعال‌شدن و تمایز سلول‌های T به‌واسطه آنتی‌ژن در شرایط بدن روی می‌دهد. سپس سلول‌های T جداسازی شده و برای بروز سایتوکاین در شرایط آزمایشگاهی بررسی می‌گردند. رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها نیازمند نفوذپذیر کردن سلول‌ها

1. Bromodeoxyuridine (BrdU)
2. 5,6-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester
3. Single-cell-enzyme-linked immunosorbent assay

می‌باشد. به‌طوری که آنتی‌بادی‌های نشان‌دار با فلوئوروکروم اختصاصی یک سایتوکاین خاص بتواند وارد سلول شود. سپس سلول‌های رنگ‌آمیزی‌شده یا فلوسایتومتری مورد آنالیز قرار می‌گیرند. بروز سایتوکاین با سلول‌های T اختصاصی یک آنتی‌ژن خاص را می‌توان با بررسی سلول‌های T رنگ‌آمیزی شده، با تترامرهای پپتید -MHC یا در مورد سلول‌های T دارای ژن انتقال TCR، با آنتی‌بادی‌های اختصا TCR ترانس ژنیک، تعیین نمود. با استفاده از ترکیب CFSE و آنتی‌بادی ضد سایتوکاین، امکان آزمایش ارتباط بین تقسیم سلول و بروز سایتوکاین وجود دارد. در آزمایش ELISpot، سلول‌های T که به‌تازگی از خون یا بافت‌های لنفوئید جداسازی شده‌اند. در چاهک‌های پلاستیکی پوشیده با آنتی‌بادی اختصاصی یک سایتوکاین خاص، کشت داده می‌شوند. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از هر سلول T به آنتی‌بادی‌ها متصل شده و لکه‌هایی را منطبق با موقعیت هر سلول T ایجاد می‌کنند. لکه‌ها با افزودن آنتی‌بادی ضد ایمونوگلوبولین کونژوگه با آنزیم، همانند روش استاندارد الیزا (ELISA) (بازگشت به مطالب پیشین) قابل‌مشاهده می‌شوند و بدون‌شکل تعداد لکه‌ها برای تعیین تعداد سلولهای T ترشح‌کننده سایتوکاین شمارش می‌شوند.

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B

فعال‌سازی پلی‌کلونال جمعیت‌های سلول B

بررسی اثر آنتی‌ژن بر سلول‌های B طبیعی از لحاظ تکنیکی دشوار است، زیرا براساس تئوری انتخاب کلون، پس از تحریک آنتی‌ژن تعداد اندکی از مجموعه لنفوسیت‌های فرد، به‌طور اختصاصی تحریک می‌شوند. یکی از روش‌های غلبه بر این مشکل استفاده آنتی‌بادی‌های ضد Ig به نواحی ثابت (C) ایمونوگلوبولین‌های غشایی همه سلول‌های B متصل می‌شوند و همه آثار زیست‌شناختی را دارند که آنتی‌ژن‌ها پس از اتصال به نواحی بسیار متغیر ایمونوگلوبولین‌های غشایی در سلول‌های B اختصاصی ایجاد می‌کنند تا حدودی که به مقایسه دقیق این دو مسیر مربوط می‌شود، این فرض به‌طور کلی صحیح است و آنتی‌بادی‌های ضد Ig جایگزین قابل قبولی برای آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. بنابراین آنتی‌بادی‌های ضد Ig، فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌های B خواهند بود. به همین ترتیب، آنتی‌بادی‌های ضد CD3 نیز فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌های T، که پیش‌تر بیان شد، می‌باشند.

فعال‌سازی جمعیت‌های سلول B اختصاصی یک آنتی‌ژن

برای بررسی آثار اتصال آنتی‌ژن به سلول‌های B محققان کوشش نمودند که سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را از مجموعه جمعیت‌های لنفوسیت‌های طبیعی جداسازی کنند و یا رده‌های سلول B کلون‌شده‌ای با اختصاصی بودن آنتی‌ژنی مشخص، تولید نمایند. این تلاش‌ها با موفقیت اندکی همراه بوده است. با این وجود موش‌های دارای ژن انتقالی (ترانس ژنیک) ابداع شده‌اند که همه سلول‌های B آن‌ها یک Ig ترانس ژنیک را با اختصاصی بودن مشخص بارز می‌کنند، به‌طوری که اغلب سلول‌های B در این موش‌ها به یک آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. روش دیگر که تا اندازه‌ای پیچیده می‌باشد تولید موش‌های با ژن جایگزین شده گیرنده آنتی‌ژنی است. در این موش‌ها ژن‌های زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولین بازآرایی شده از طریق نوترکیبی همولوگ به درون جایگاه‌های ژنی درونی آن‌ها وارد می‌شود. چنین حیوانات Knockin شده‌ای در بررسی ویرایش گیرنده مفید می‌باشند.

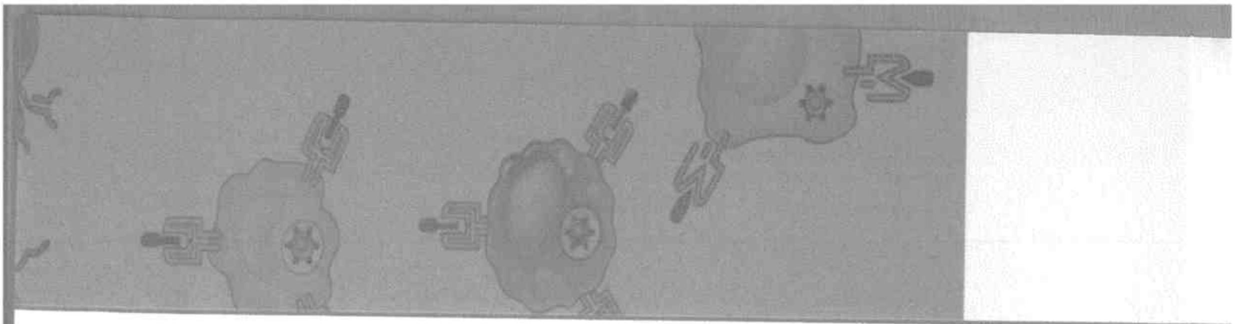
روش‌های سنجش تکثیر و تولید آنتی‌بادی در سلول B

بخش اعظم دانسته‌های ما پیرامون فعال‌شدن سلول B بر پایه مطالعات آزمایشگاهی پایه‌گذاری شده است. در این مطالعات از محرک‌های مختلفی برای فعال نمودن سلول‌های B استفاده می‌کنند و سپس تکثیر و تمایز این سلول‌ها با دقت سنجیده می‌شود. بررسی‌های مشابهی در سلول‌های B موش‌هایی که با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند یا سلول‌های B همسانی که گیرنده‌های آنتی‌ژنی مربوط به ژن انتقالی را بارز می‌کنند نیز انجام شده است.

تکثیر سلول B با استفاده از تایمیدین نشان‌دار با H در شرایط آزمایشگاهی و یا تجویز BrdU در شرایط بدن همانند اندازه‌گیری تکثیر سلول T که پیش‌تر بیان شد، سنجش می‌گردد.

تولید آنتی‌بادی به دو روش متفاوت اندازه‌گیری می‌شود. اول، سنجش ایمونوگلوبولین تام با اندازه‌گیری مقدار ایمونوگلوبولین‌های مایع رویی لنفوسیت‌های محیط کشت یا سرم فرد مصون‌شده انجام می‌شود. دوم، سنجش سلول منفرد که در آن تعداد سلول‌هایی که ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی و یا ایزوتایپ خاصی را ترشح می‌کنند در میان جمعیت مخلوط از سلول‌های ایمنی، اندازه‌گیری می‌شود. روش کمّی‌تر و معتبرتری که بیش‌تر برای تعیین مقدار ایمونوگلوبولین تام در نمونه سرمی یا مایع رویی محیط کشت به کار می‌رود، ELISA می‌باشد. با اتصال آنتی‌ژن به سطح جامد می‌توان از روش کمّی ELISA برای تعیین مقدار آنتی‌بادی اختصاصی در هر نمونه استفاده کرد. افزون بر این، با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد کلاس‌های خاصی از ایمونوگلوبولین‌ها، می‌توان ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین یا سبک ایمونوگلوبولین‌های هر نمونه را به‌طور کمّی تعیین کرد. سایر روش‌های تعیین مقدار غلظت آنتی‌بادی شامل هماگلوتیناسیون برای آنتی‌بادی‌های ضدگلبول‌های قرمز و تخریب سلول با واسطه کمپلمان برای آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سلول‌های خاص هستند. هر دو روش بر این اصل استوارند که اگر مقدار آنتی‌ژن (سلول‌ها) را ثابت بگیریم، مقدار آنتی‌بادی که به سلول‌ها متصل می‌شوند، متناسب با میزان آگلوتیناسیون، یا تخریب سلول در روس تثبیت کمپلمان است. نتایج این دو روش به‌صورت تیتر (عیار) گزارش می‌شود و جواب آزمایش رقتی از نمونه است که نصف اثر حداکثری را در محیط انجام آزمایش دارد و تیتر نهایی یا نقطه پایان نام دارد.

سنجش تک سلول برای ترشح آنتی‌بادی، آزمایش ELISpot است. در این روش، آنتی‌ژن در ته چاهک متصل گردیده، سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به چاهک افزوده می‌گردد و آنتی‌بادی‌هایی که ترشح شده‌اند و به آنتی‌ژن اتصال یافته‌اند را با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با آنزیم، همانند روش ELISA در محیط نیمه جامد شناسایی می‌کنند. هر لکه بیانگر موقعیت یک سلول ترشح‌کننده آنتی‌بادی است. با سنجش‌های تک‌سلولی تعداد سلول‌های ترشح‌کننده Ig مشخص می‌شود ولی نمی‌توان به‌طور دقیق مقدار Ig ترشح‌شده با یک سلول یا کل جمعیت سلولی را اندازه‌گیری نمود. ELISA و ELISpot تکنیک‌هایی هستند که می‌توان آن‌ها را برای سنجش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها بهینه نموده و بدین‌منظور در آنتی‌ژن‌هایی استفاده می‌شود که دارای تعداد متفاوتی از گروه‌های هاپتن می‌باشند. در این روش بلوغ میل پیوندی را می‌توان با آزمایش سرم یا سلول‌های B در زمان‌های مختلف در طی پاسخ ایمنی، سنجش نمود.



نمایه